

SÉRIE A, N° 3019

N° D'ORDRE :
3891

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

CLAUDE STIFFEL

1^{re} THÈSE. — ÉTUDE DE LA FONCTION PHAGOCYTAIRE DES CELLULES
DU SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL AU CONTACT
DU SANG.

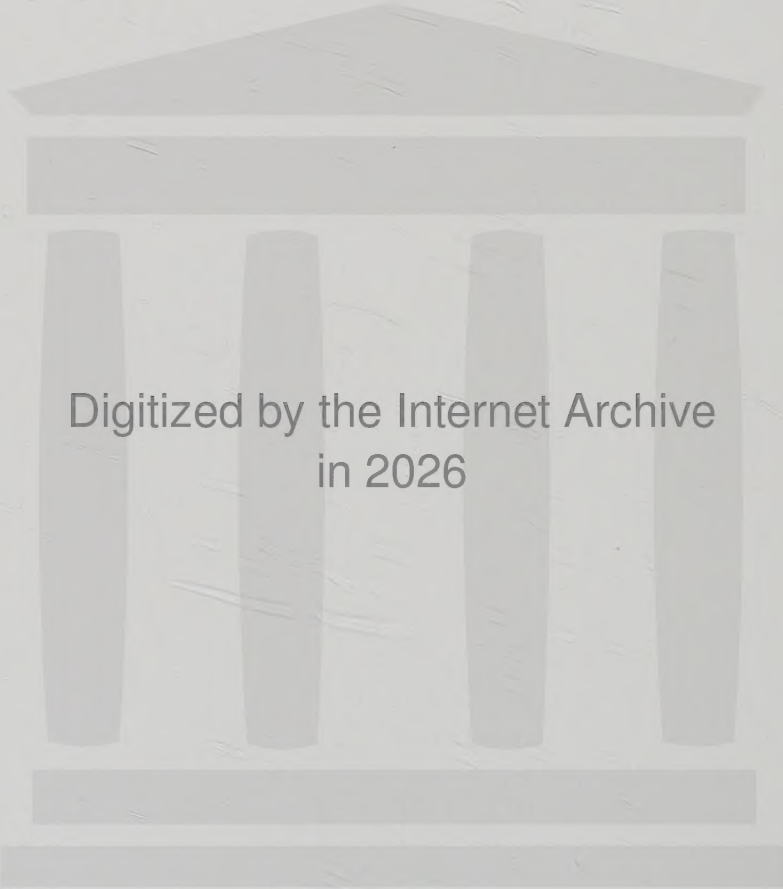
2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 16 mai 1957 devant la Commission d'examen

MM. MONNIER..... *Président.*
SOULAIRAC.... } *Examineurs.*
LENORMANT... }

POITIERS. — S.F.I.L. ET IMP. MARC TEXIER RÉUNIES

—
1959



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551514_0048

SÉRIE A, N° 3019

N° D'ORDRE :
3891

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

CLAUDE STIFFEL

1^{re} THÈSE. — ÉTUDE DE LA FONCTION PHAGOCYTAIRE DES CELLULES
DU SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL AU CONTACT
DU SANG.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 16 mai 1957 devant la Commission d'examen

MM. MONNIER..... *Président.*

SOULAIRAC.... }
LENORMANT... } *Examineurs.*



POITIERS. — S.F.I.L. ET IMP. MARC TEXIER RÉUNIES

—
1959

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Doyen..... J. PÉRÈS.

PROFESSEURS

G. JULIA.....	T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	JUNG.....	T	Pétrographie.
E. DARMOIS ...	T	Enseignement de Physique.	TRILLAT.....	T	Microscopie et diffraction électronique.
FOCH.....	T	Mécanique physique et Expérimentale.	WIEMANN.....	T	Chimie organique structurale
PAUTHENIER...	T	Électrotechnique générale.	JACQUINOT....	T	Spectroscopie et Physique Céleste.
DE BROGLIE...	T	Théories physiques.	VASSY.....		Physique de l'atmosphère.
JOB.....	T	Chimie générale.	DESTOUCHES..		Théories physiques.
PRENANT.....	T	Anatomie et Hist. comparées.	M. PRUVOST ...	T	Géologie.
GARNIER.....	T	Géométrie supérieure.	AMIEL.....	T	Chimie (P.C.B.).
PÉRÈS.....	T	Mécanique des fluides et appliquées.	HOCART.....	T	Minéralogie.
LAUGIER.....	T	Physiologie générale.	J. P. MATHIEU.	T	Physique (P.C.B.).
M. CURIE.....	T	Physique (P.C.B.).	COUTEAUX.....	T	Biologie animale (P.C.B.).
BARRABE.....	T	Géologie structurale et Géologie appliquée.	MAY.....		Biologie animale (P.C.B.).
G. DARMOIS ...	T	Calcul des probabilités et Physique mathématique.	CHOQUET.....	T	Calcul différentiel et Intégral.
J. BURCART...	T	Géographie physique et Géologie dynamique.	FELDMANN....		Biologie (P.C.B.).
PLANTEFOL ...	T	Botanique.	GUINIER.....	T	Physique (P.C.B.).
GRASSE.....	T	Évolution des êtres organisés.	JOST.....	T	Biologie (P.C.B.).
PRÉVOST.....	T	Chimie organique.	FORTET.....	T	Calcul des probabilités.
BOULIGAND ...	T	Application de l'analyse à la Géométrie.	SCHWARTZ....	T	Méthode mathématique de la Physique.
CHAUDRON....	T	Chimie appliquée.	CHOUARD.....	T	Physiologie végétale.
WYART.....	T	Minéralogie.	MALAYARD....	T	Aviation.
TEISSIER.....	T	Zoologie.	BRELOT.....	T	Calcul différentiel.
MANGENOT....	T	Biologie végétale.	NORMANT.....	T	Chimie (P.C.B.).
P. AUGER.....	T	Physique quantitative et Relativité.	BENARD.....	T	Chimie (P.C.B.).
MONNIER.....	T	Physiologie des fonctions.	BUVAT.....		Botanique (E.N.S.).
PIVETEAU....	T	Géologie.	DUGUE.....	T	Statistique mathématiques.
ROCARD.....	T	Physique (E.N.S.).	GÉLOSO.....		Chimie (S.P.C.N.).
H. CARTAN....	T	Mathématiques (E.N.S.).	SOULAIRAC....	T	Psychophysologie.
LAFFITTE....	T	Chimie générale.	ULRICH.....	T	Physiologie végétale.
FAVARD.....	T	Mécanique générale.	MARÉCHAL....	T	Opt. théorique et appliquée.
COULOMB.....	T	Physique du Globe.	KIRRMANN....	T	Théories chimiques.
Mlle COUSIN...	T	Biologie animale (P.C.B.).	CHADEFAUD...		Botanique.
CHRÉTIEN....	T	Chimie minérale.	DESTRIAU....		Physique (M.P.C.).
P. DRACH.....	T	Zoologie.	Mlle LE BRETON		Physiologie générale.
KASTLER.....	T	Physique.	SALEM.....	T	Mathématiques générales.
EPHROSSI....	T	Génétique.	LELONG.....	T	Mathématiques générales.
WURMSER....	T	Biologie physico-chimique.	DEVILLERS....		Anatomie et Histologie comparées.
RIVIÈRE.....	T	Géologie (S.P.C.N.).	EHRESMANN...	T	Topologie algébrique.
GAUTHERET...	T	Biologie végétale (P.C.B.).	FRANÇON.....		Physique (M.P.C.).
LUCAS.....	T	Recherches physiques.	GLANGEAUD...	T	Géographie physique et Géologie dynamique.
A. THOMAS....	T	Biologie cellulaire.	GODEMENT....	T	Mathématiques (M.P.C.).
ARNULF.....	T	Optique appliquée.	PISOT.....	T	Calcul des Probabilités.
M. MORAND....	T	Physique.	ROCH (E.)....		Géologie.
SOLEILLET....	T	Physique.	SCHATZMANN...		Astrophysique.
FORTIER.....	T	Mécanique expér. des fluides.	TERMIER.....	T	Paléontologie stratigraphique.
DANJON.....	T	Astronomie.	ZAMANSKY....	T	Mathématiques générales.
FROMAGEOT...	T	Chimie biologique.	JOLIOT.....	T	Physique nucléaire et Radio-activité.
LAPORTE.....	T	Phys. gén. et radio-activité.	LENNUIER....		Physique (P.C.B.).
JANET.....	T	Mécanique analytique et Mécanique céleste.	RIZET.....		Génétique.
PETIT.....	T	Biologie maritime.	Mme TONNELAT		Théories physiques.
QUENEY.....	T	Météor. et dyn. atmosphér.	DIXMIER....		Mathématiques (M.P.C.).
GALLIEN.....	T	Embryologie.	SOUCHAY....		Chimie (P.C.B.).
EICHHORN....	T	Biologie Végétale (P.C.B.).	AIGRAIN....		Physique (P.C.B.).
DE CUGNAC....		Biologie Végétale (P.C.B.).	BRUSSET....		Chimie (P.C.B.).
Mlle CAUCHOIS.	T	Chimie physique.	M. LÉVY.....		Physique théorique.
THELLIER....	T	Physique du Globe.	LENORMANT...		Physiologie.
AUDUBERT....	T	Électrochimie.	Mme CHAIX...		Chimie biologique.
L'HÉRITIER...	T	Génétique.	Mme HUREL-PY		Biologie végétale (P.C.B.).
GRIVET.....	T	Radioélectricité.	PIAUX.....		Chimie (P.C.B.).
PONCIN.....	T	Mécanique des fluides.	BRUN.....		Mécanique expérimentale des Fluides.
THIRY.....	T	Mécanique appliquée.	LEDERER....		Chimie biologique.
DUBREIL.....	T	Arithmétique et théorie des nombres.	Mme Dubreil-Jacotin.		Mathématiques.
QUELET.....	T	Chimie organique.	Mme Lelong-Ferrand.		Mathématiques (E.N.S.).
CAIGNARD....	T	Géophysique appliquée.	BELLAIR.....		Géologie (S.P.C.N.).
CHAMPETIER...	T	Chimie macromoléculaire.	COTTE.....	T	Physique (M.P.C.).
CUVILLIER....	T	Géologie structurale et Géologie appliquée.	DUBOIS J....		Chimie.
			LAMOTTE....		Zoologie (E.N.S.).
			LE ROLLAND...		Mécanique des Fluides.
			MICHEL.....		Chimie (P.C.B.).

Secrétaire Général... C. MONIER

INTRODUCTION

C'est incontestablement à METCHNIKOFF que revient le mérite d'avoir démontré en 1884 que certaines cellules d'origine mésenchymateuse étaient douées de la propriété d'incorporer à l'intérieur de leurs cytoplasmes diverses particules organiques ou inorganiques. A ce phénomène, il a donné le nom de « phagocytose ».

L'acte de phagocytose joue un rôle important dans la défense de l'organisme contre l'invasion microbienne. En outre, toutes les particules étrangères introduites dans les tissus ou dans la circulation sont captées et accumulées au sein de ces cellules qui jouent aussi un rôle essentiel dans l'épuration du milieu intérieur des particules d'origine endogène : divers débris cellulaires, les hématies vieilles ou traumatisées.

La phagocytose n'est pas uniquement synonyme d'acte de défense. La physiologie moderne et la pathologie indiquent que les cellules réticulo-endothéliales interviennent par leur pouvoir de phagocytose et de stockage dans les métabolismes des lipoprotéines, des phospholipides, du cholestérol, des pigments biliaires, de l'hémoglobine et du fer.

La plupart des cellules réticulo-endothéliales forment soit les mailles du tissu conjonctif, soit le revêtement des parois des sinusoides de certains organes, plus particulièrement dans le foie et la rate, soit encore le tissu réticulaire de la rate, de la moelle osseuse et des ganglions lymphatiques. C'est à l'ensemble de ces cellules appelées « histiocytes » qui sont unies par certaines propriétés physiologiques communes qu'ASCHOFF et son école, en 1914, ont donné le nom de « système réticulo-endothélial » (S.R.E.).

La phagocytose par les cellules réticulo-endothéliales peut revêtir plusieurs aspects. Dans certains cas, la cellule histiocyttaire plus ou moins modifiée se détache et migre vers les particules, attirée par une sorte de chimiotactisme pour les englober par émission de pseudopodes. L'exemple en est la phagocytose microbienne, la phagocytose des débris cellulaires. C'est un acte relativement lent et qui est soumis à des variables circonstancielles imprévisibles et qui ne peut être évalué quantitativement.

Mais il existe une autre forme de phagocytose. C'est ce que nous nous proposons d'appeler « phagocytose de contact ». Dans ce cas, la cellule qui est fixée ne peut se déplacer et ce sont les particules apportées par le courant sanguin, qui viennent au contact de cette cellule réticulo-endothéliale, étalée dans les capillaires géants.

Par contraste avec la première forme de phagocytose qui, en raison de son caractère complexe et hasardeux, échappe jusqu'à présent à toute analyse quantitative, la deuxième forme réalise un système plus limité où la possibilité des rencontres est bien plus uniforme. C'est à l'étude de la cinétique

de cette phagocytose que sont consacrés les résultats rapportés dans ce travail.

Nous avons d'abord choisi un certain nombre de colloïdes atoxiques dont les propriétés physico-chimiques garantissaient leur prise par les cellules réticulo-endothéliales.

Nous avons élaboré des techniques qui ont permis de suivre le sort des particules injectées dans la circulation et d'établir leur distribution ultérieure, qualitative et quantitative, dans les organes contenant la majeure partie des cellules réticulo-endothéliales.

A l'aide de ces techniques, nous avons pu dégager un certain nombre de lois qui régissent la phagocytose de ces particules.

Nous avons comparé d'une part la cinétique de la phagocytose de différents colloïdes chez une espèce animale et d'autre part celle d'un colloïde donné chez divers animaux de laboratoire.

En deuxième partie, nous avons étudié les variations de la cinétique de phagocytose dans certaines conditions physiologiques expérimentalement créées.

L'ampleur de la fonction phagocytaire déborde certes le cadre des faits que nous rapportons ici. Nous pensons néanmoins que les propriétés fondamentales de la cellule histiocytaire, établies au cours de ces recherches à l'aide de colloïdes artificiels, permettront d'expliquer certains mécanismes qui interviennent dans le maintien des équilibres physiologiques.

Les recherches exposées ici font partie d'une série de travaux effectués par M. Bernard N. HALPERN et ses coll., MM. BENACERRAF et BIOZZI sur la fonction phagocytaire du Système Réticulo-Endothélial depuis 1949 au Laboratoire de Médecine Expérimentale de la Clinique Médicale Propédeutique de l'Hôpital Broussais.

Nous sommes heureuse de pouvoir exprimer ici notre respectueuse reconnaissance à M. le Pr Pasteur VALLERY-RADOT, chef de la Clinique Médicale Propédeutique de l'Hôpital Broussais, qui, a diverses reprises, nous a témoigné sa bienveillance.

Nous remercions M. le Pr A. M. MONNIER qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. De ses conseils éclairés, il nous a aidés dans la rédaction et la présentation de ce travail.

M. le Dr B. N. HALPERN, Directeur de Recherches au Centre National de la Recherche Scientifique, nous a admise dans son laboratoire et nous a fait participer à ses recherches. Il a suivi avec la plus grande bienveillance les travaux auxquels nous avons collaboré. C'est lui qui nous a suggéré le sujet de cette thèse. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre déferente gratitude.

A MM. les Drs B. BENACERRAF et G. BIOZZI, nous exprimons ici notre bien vive gratitude et nos remerciements pour l'aide constante et si précieuse qu'ils nous ont toujours accordée.

Nos sentiments de très sincère amitié vont aussi à nos camarades de laboratoire M^{me} M. LIACOPOULOS-BRIOT et MM^{lles} T. NEVEU et J. TRUFFERT ainsi qu'à M. le Dr P. LIACOPOULOS dont l'amicale assistance nous a été d'un précieux concours.

TRAVAUX ANTÉRIEURS

La notion que des organismes unicellulaires tels les amibes pouvaient englober dans leur protoplasme des substances à l'état particulaire et des bactéries est très ancienne et remonte aux premières observations faites au microscope. Par contre, la démonstration de l'existence dans les organismes plus élevés dans l'échelle zoologique et en particulier chez les Mammifères, de cellules douées de pouvoir phagocytaire ne date que d'un siècle environ.

Une des premières observations a été celle de VIRCHOW (1852) qui a montré que certaines cellules de la rate et des ganglions lymphatiques pouvaient contenir dans leur cytoplasme des globules rouges entiers ou des débris de ces cellules.

Puis, RECKLINGHAUSEN (1863) et PONFICK (1869) observèrent qu'en injectant dans la circulation de Mammifères des particules de carmin, de vermillon ou de cinabre, celles-ci n'étaient éliminées ni par les urines ni par la bile, mais qu'elles étaient rapidement accumulées dans certaines cellules de la rate, du foie, des ganglions lymphatiques et de la moelle osseuse. Ces particules pouvaient séjourner des mois dans ces cellules sans provoquer de modifications apparentes de ces dernières.

Bien que ce soit ROSER (1881) qui, le premier, émit l'hypothèse suivant laquelle les phénomènes de la phagocytose des bactéries étaient liés aux mécanismes de défense de l'organisme contre les infections, c'est METCHNIKOFF (1884) qui en révéla l'importance. Ses premières observations concernaient le rôle de la phagocytose et de la digestion intracellulaire dans la protection des organismes unicellulaires et des Invertébrés contre l'invasion d'agents nocifs comme les bactéries ou les spores. Il proposa en 1884 le terme de « phagocyte » pour désigner des cellules d'origine mésodermique, douées de mouvements amiboïdes qui se trouvent dans le sang ou les tissus et qui peuvent englober dans leur protoplasme des bactéries ou des particules inertes.

Dans le même temps d'autres auteurs individualisaient mieux ces cellules.

KUPFFER, en 1899, montra que si l'on injectait du bleu de Prusse ou une suspension de carbone telle que l'encre de Chine dans le péritoine d'un lapin, on retrouvait ces substances fixées dans des cellules de forme étoilée du foie. Il reconnut qu'il s'agissait de cellules en contact direct avec le sang circulant et que ces cellules faisaient en quelque sorte partie du revêtement endo-

thélial des capillaires intralobulaires du foie. Ces cellules qui portent son nom constituent un des plus importants ensembles de cellules phagocytaires.

Plusieurs chercheurs travaillant à la même époque décrivirent les caractères morphologiques des cellules phagocytaires. Il en résulta une confusion de termes, car, souvent, la même cellule reçut des noms différents et d'autre part cette même cellule pouvait montrer divers aspects suivant la technique histologique employée pour la mettre en évidence : clasmatoctes de RANVIER (1891-1900), cellules leucocytoïdes de MARCHAND (1901), cellules rhaïoclines de RENAULT et DUBREUIL (1906), cellules lympho-conjonctives de DOMINICI (1902), polyblastes de MAXIMOW (1902-1924).

METCHNIKOFF et son école, de plus en plus convaincus de l'importance des phénomènes de phagocytose dans le mécanisme de défense de l'organisme contre les infections, étudièrent ces phénomènes chez plusieurs espèces animales et cet auteur donna dans ses « Lectures sur la pathologie comparée de l'inflammation » (1895) et dans son ouvrage sur « l'immunité dans la maladie infectieuse » (1901) une première classification des cellules phagocytaires en deux catégories :

- 1^o Microphages : leucocytes,
polymorphonucléaires sanguins et tissulaires.
- 2^o Macrophages : cellules monocytaires à grand noyau qui se trouvent dans les ganglions lymphatiques, la rate, le foie et la moelle osseuse, ainsi que dans le sang (monocytes).

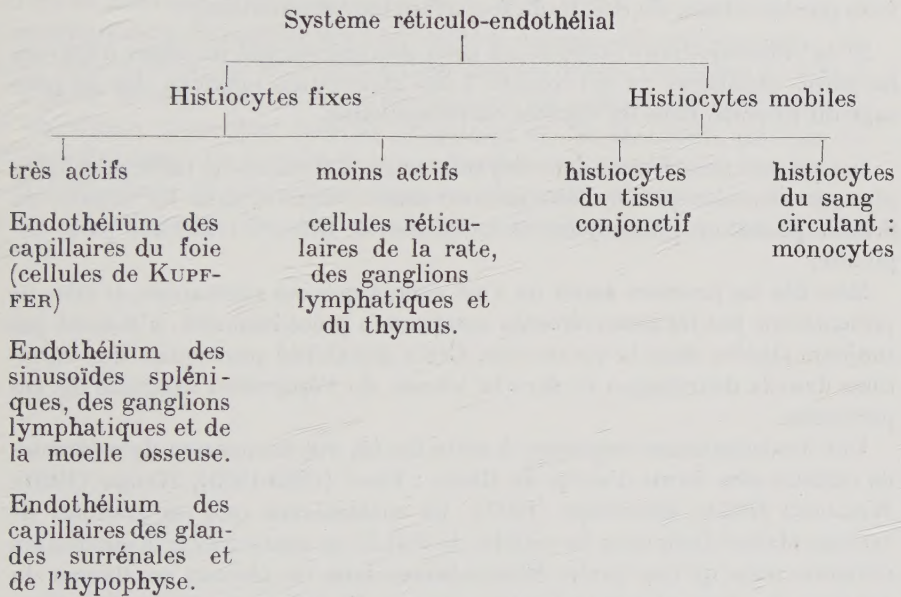
Cette classification basée principalement sur le comportement des cellules phagocytaires dans l'inflammation et dans les phénomènes de défense contre les maladies infectieuses sera jugée incomplète par les morphologistes qui étudieront les cellules phagocytaires au moyen des techniques de la coloration vitale. Néanmoins, il faut reconnaître à METCHNIKOFF le mérite d'avoir essayé de grouper ces cellules en un ensemble fonctionnel. Sa classification demeure assez proche des tendances actuelles qui sont de classer les cellules phagocytaires plutôt d'après leurs propriétés physiologiques que d'après des constatations morphologiques.

RIBBERT (1904) introduisit la méthode d'étude dite de la « coloration vitale » au moyen du carmin lithiné. Ce carmin injecté par voie veineuse est fixé par des cellules largement répandues dans l'organisme : certaines cellules de la pulpe splénique et des ganglions lymphatiques, les cellules de l'endothélium ganglionnaire, les cellules endothéliales de la moelle osseuse, les cellules de KUPFFER du foie, les cellules endothéliales vasculaires de la médullosurrénale et certaines cellules rameuses du tissu conjonctif. Il perçut aussi l'importance métabolique de ces cellules car il observa qu'elles absorbaient les sels de fer et les lipoides quand ces substances étaient injectées par voie veineuse. Mais la fixation du carmin lithiné n'est pas à considérer comme une faculté strictement réservée à ce type de cellules phagocytaires car RIBBERT observa déjà dans certains cas la présence de granules du colorant dans les cellules épithéliales du foie et du rein.

Les expériences de RIBBERT furent confirmées par EHRLICH et SHIGA avec le rouge trypan, par BOUFFARD (1906) avec des colorants dérivés de la benzi-

dine, par NICOLLE et MESNIL (1906) avec le bleu de trypan et, enfin, par GOLDMANN (1910-1913) qui utilisa le bleu de pyrrol. Ce dernier reconnut que les cellules différemment appelées par les auteurs précédents n'étaient en fait qu'un même élément cellulaire qu'il appela « cellule migratrice histiogène ». C'est probablement en se référant à cette définition qu'ASCHOFF et KIYONO (1913) ont proposé le nom d'« histiocytes » qui est resté dans la littérature actuelle.

Ce sont, en effet, ASCHOFF et KIYONO (1913), KIYONO (1914), ASCHOFF (1924) qui, après une longue étude des cellules phagocytaires, proposèrent de les réunir en un système qu'ils ont appelé système réticulo-endothélial (S.R.E.). Ce système comprendrait toutes les cellules de l'organisme caractérisées par la propriété commune de fixer les colorants vitaux. La classification d'ASCHOFF comprend les éléments suivants, classés d'après leur capacité de fixer les colorants vitaux.



Cette classification, bien que critiquée ou modifiée par différents auteurs, a été acceptée dans son ensemble par la plupart des investigateurs.

Il ressort de cette première série de recherches qu'il existe chez les animaux des cellules capables de fixer sélectivement des substances colloïdales qui viennent en contact avec elles. Pour étudier cette propriété commune qui caractérise ces cellules, divers auteurs se sont attachés à mesurer la vitesse avec laquelle différents produits étaient fixés par les cellules, établissant ainsi un critère de leur activité physiologique.

Les premiers essais de mesure quantitative de l'activité phagocytaire du S.R.E. furent ceux de DRINKER et SHAW et de LUND, SHAW et DRINKER en 1921. Ces auteurs étudièrent chez plusieurs espèces animales comment une suspension de bioxyde de manganèse s'élimine du sang et s'accumule dans certains organes. Le produit injecté disparaît très rapidement du sang et

s'accumule dans le foie et la rate. Le poumon contient aussi des quantités importantes de manganèse qui peuvent atteindre chez le Chat 47 p. 100 de la dose injectée.

SAXL et DONATH, en 1924, mesurèrent la vitesse avec laquelle disparaissent du sang des particules de graisse en émulsion très fine, injectée par voie veineuse. ADLER et REIMANN (1925), HARADA (1929) et DIERYCK (1929) employèrent le rouge congo. A un temps déterminé après son injection, ils le dosaient dans le sang, ce qui leur permettait d'établir le pourcentage du colorant éliminé. SMITH et ses collaborateurs (1930) utilisèrent des colorants spéciaux tels le « Niagara sky blue » et le « brillant vital red ». Mais de l'examen des résultats obtenus à l'aide de ces colorants à taille micellaire très faible qui forment de vraies solutions colloïdales, il ressort que ces méthodes comportent des causes d'erreur importantes dont les principales sont :

1° ces colorants sont éliminés par la bile sans preuve certaine qu'ils soient fixés par les cellules du S.R.E. du foie avant leur élimination ;

2° la taille micellaire faible de ces colorants leur permet de passer à travers les parois capillaires, ce qui conduit à une élimination sanguine, due au passage du colorant dans les espaces extracapillaires.

Les auteurs cherchèrent donc des substances colloïdales de taille micellaire plus grande, susceptible d'être exclusivement retenues dans les cellules du S.R.E. qui les ont phagocytées et incapables de filtrer à travers la paroi capillaire.

Mais dès les premiers essais on s'est aperçu que ces substances, si elles ne présentaient pas les inconvénients mentionnés précédemment, n'étaient pas toujours stables dans la circulation. Cette instabilité provoquait des variations dans la distribution et dans la vitesse de l'épuration sanguine de ces particules.

Une des substances employées à cette fin fut une suspension de particules de carbone sous forme d'encre de Chine : FOOT (1920-1923), NAGAO (1920), WISLOCKI (1924), BRICKNER (1927). Ils constatèrent que les granules de carbone étaient fixés dans les cellules du S.R.E. en contact avec la circulation sanguine mais qu'une partie était retenue dans les réseaux capillaires du poumon, des reins et même d'autres organes. Ce phénomène était dû à l'instabilité de la suspension injectée qui provoquait la floculation intravasculaire de l'encre de Chine injectée : ELVIDGE (1926), WRIGHT (1927), RIGDON et SCHRANTZ (1942), DUDGEON et GOADBY (1931), KNISELY et coll. (1948).

JANCZO (1931), en utilisant une encre de Chine dont les particules étaient fines et dont la stabilité était assurée par l'addition de gélatine, obtient une fixation du carbone presque exclusivement dans le foie et la rate. Mais cette étude ne fournit pas de méthode précise de dosage du carbone dans la circulation ni de renseignement sur les quantités de carbone injectées et leur distribution quantitative dans les organes.

LEITES et RIABOW (1927), POLSON (1928-1929) étudièrent l'élimination sanguine d'une suspension de saccharate d'oxyde de fer par des dosages de fer dans le sang.

POHLE et RITCHIE (1934), HARRINGTON et HUGGINS (1939), utilisèrent le

bioxyde de thorium, McLEAN et HINRICHS (1938) et GERSH (1938), le phosphate de calcium colloïdal. Ces auteurs observèrent que ces substances étaient accumulées dans les cellules de KUPFFER du foie, les cellules réticulaires de la rate et de la moelle osseuse.

JONES, WROBEL et LYONS (1944) injectèrent une suspension de phosphate de chrome marquée au ^{32}P au Chien et à la Souris. Par la mesure de la radio-activité des organes, ces auteurs montrèrent que cette substance est accumulée presque exclusivement dans le foie et la rate. Pour des doses faibles, le foie fixe 90 p. 100 de la quantité injectée, pour des doses plus fortes le pourcentage tombe à 60 ou 70 p. 100.

Les résultats des recherches expérimentales que nous venons d'exposer montrent qu'il est possible de trouver des suspensions colloïdales qui, injectées par voie veineuse à l'animal, s'accumulent presque en totalité dans le foie et la rate.

C'est en 1950 que parut la première étude d'HALPERN, BIOZZI et MENÉ sur la cinétique de la disparition des particules de carbone injectées par voie veineuse chez le Rat et sur leur distribution dans les divers territoires du S.R.E.

A partir de cette date, d'autres travaux ont été publiés soit par le groupe de chercheurs travaillant dans le laboratoire du Dr HALPERN, soit par les auteurs étrangers. La plupart de ces recherches s'intègrent dans l'exposé de ce travail. Nous les analyserons dans les chapitres qui suivent en confrontant et en comparant les résultats de nos recherches avec ceux des autres auteurs.

PREMIÈRE PARTIE

**MESURE QUANTITATIVE
DE L'ACTIVITÉ PHAGOCYTAIRE DES CELLULES
DU S. R. E.**

CHAPITRE I

TECHNIQUES EXPÉRIMENTALES.

1^o MÉTHODES GÉNÉRALES.

a) Pour l'homogénéité de nos résultats, nous avons eu recours à des animaux adultes jeunes. En prenant comme référence le poids, nous mentionnerons que les poids respectifs des animaux utilisés étaient :

120 $\pm$ 20 g pour le Rat, ce qui correspond à un âge moyen de 3 mois environ,

20 $\pm$ 5 g pour la Souris de 3 à 4 mois,

300 $\pm$ 50 g pour le Cobaye de 2 à 3 mois et

2 $\pm$ 0,250 kg pour le Lapin de 4 à 5 mois.

Nous n'avons utilisé que des rats et des souris mâles alors que les cobayes et les lapins étaient des deux sexes.

b) Nous injectons les différentes suspensions par voie veineuse.

Chez le Lapin, l'injection est faite dans la veine marginale d'une oreille et le prélèvement de sang par ponction de l'artère de l'autre oreille.

Chez le Cobaye, l'injection est pratiquée dans une des veines des pattes, chez le Rat et la Souris, dans la veine dorsale du pénis. Nous effectuons les prélèvements de sang chez ces trois espèces animales par ponction du plexus veineux rétro-orbitaire (HALPERN et PACAUD, 1951) à l'aide d'une micropipette de verre préalablement lavée dans une solution anticoagulante. Cette pipette est graduée soit à 0,025 ml, soit à 0,05 ml et la quantité de sang prélevée est fonction de la concentration sanguine des substances injectées.

2^o CARACTÈRES PHYSICO-CHIMIQUES DES COLLOÏDES UTILISÉS.

Les suspensions particulières, susceptibles d'être utilisées dans cette étude, doivent répondre aux conditions suivantes :

a) La taille des particules ne doit pas être inférieure à 10 Å environ, les particules plus petites pouvant traverser les parois capillaires.

b) Elles doivent être phagocytées par les cellules du S.R.E., et elles seules, en contact direct avec le courant sanguin, et susceptibles d'être décelées dans ces cellules par des méthodes histologiques ou histochimiques.

c) Elles ne doivent pas présenter de toxicité aux doses employées pour l'exploration fonctionnelle des cellules du S.R.E.

d) Elles doivent être homogènes, c'est-à-dire sensiblement de même taille.

e) Leur suspension doit être stable *in vitro* et *in vivo* dans les conditions expérimentales, c'est-à-dire qu'elles ne doivent pas présenter de changement de nature physique ou chimique lors de leur injection ou de leur séjour dans le sang.

f) On doit pouvoir les doser par des méthodes fidèles et sensibles dans le sang ou les organes.

Nous avons réalisé nos expériences avec les suspensions suivantes :

a) SUSPENSION DE CARBONE : nous avons utilisé une suspension de particules de carbone dans une solution à 10 p. 100 de gélatine partiellement hydrolysée et 1 p. 100 de phénol (1). Les particules de carbone, quand cette suspension se trouve dans un milieu à pH alcalin, prennent une charge négative due à la couche de gélatine adsorbée à leur surface. La taille de ces particules mesurées au microscope électronique est de 250 à 500 Å.

b) SUSPENSION DE SACCHARATE D'OXYDE DE FER : contenant 20 mg de fer élément par ml (2). C'est une suspension de particules très petites puisqu'elles atteignent environ 25 Å. Cette préparation s'est révélée stable après l'addition d'une petite quantité de gélatine. ANDERSON (1950) a montré par des examens histologiques que le fer colloïdal est fixé exclusivement par les cellules du S.R.E.

c) SUSPENSION DE GLOBULES ROUGES DE PIGEON dans de l'eau physiologique. Ces hématies sont nucléées et la présence du noyau facilite leur mise en évidence soit dans le sang des Mammifères soit à l'intérieur des cellules phagocytaires. La taille d'un globule rouge de Pigeon est de 9 à 11 μ dans son plus grand diamètre.

3^o MÉTHODE DE PRÉPARATION DES SUSPENSIONS ET MÉTHODES DE DOSAGE DE CES SUSPENSIONS DANS LE SANG ET LES ORGANES.

a) CARBONE.

Préparation de la suspension de carbone.

La suspension de carbone est centrifugée à 5 000 t. p. m. pendant 15 minutes pour éliminer les plus grosses particules. Après dosage de la quantité de carbone surnageant, nous diluons celui-ci de façon à obtenir une suspension contenant 64 mg de carbone par ml à laquelle nous ajoutons 4 p. 100 de

(1) Suspension de carbone C 11/1431 a fournie gracieusement par la maison Gunther Wagner, Hanovre.

(2) Iviron offert par le British Schering Limited, Londres.

gélatine. Cette suspension est solide à la température ordinaire et est conservée à la glacière.

Des concentrations plus faibles en carbone sont préparées en diluant cette préparation à 50°C avec de l'eau bidistillée.

Au moment de l'injection, la préparation doit être maintenue à 37°C pour éviter la solidification de la gélatine.

Dosage du carbone dans le sang.

Le sang est laqué dans 2 ml de carbonate de sodium à 1 p. 1000. La teneur en carbone est alors déterminée à l'électrophotomètre de MEUNIER en lumière rouge par rapport à une courbe d'étalonnage de carbone dans du sang laqué préparée dans les mêmes conditions.

Dosage de carbone dans les organes.

Les organes des animaux saignés à blanc au moment où tout le carbone a été éliminé du sang sont pesés, puis introduits dans un bécher contenant de la lessive de soude à raison de 10 ml par gramme d'organe. On ajoute 15 ml d'alcool éthylique à 95° par gramme d'organe. Le tout est porté à ébullition jusqu'à hydrolyse complète de l'organe.

Après refroidissement on enlève par aspiration la couche colorée supérieure d'alcool qui contient des pigments mais aucune trace de carbone. On ajoute de nouveau 5 ml d'alcool éthylique par gramme d'organe. On porte à ébullition quelques minutes et on élimine l'alcool comme précédemment. Cette opération est répétée trois fois. Le carbone se trouve entièrement dans la couche inférieure qu'on transvase dans un tube préalablement taré. On ajoute de l'eau distillée puis de l'acide chlorhydrique jusqu'à un pH de 1 environ. L'encre s'agglutine et tombe au fond du tube. On centrifuge, on lave le culot d'abord à l'eau acidulée puis à l'eau distillée, enfin à l'acétone. On sèche à l'étuve à 100°C et on obtient par pesée la quantité de carbone contenue dans l'organe (HALPERN et coll., 1951).

b) SACCHARATE D'OXYDE DE FER.

Préparation de la suspension de saccharate d'oxyde de fer.

La suspension de saccharate d'oxyde de fer est diluée par addition soit d'une solution de gélatine à 3 p. 100 pour obtenir une concentration finale de 5 mg de fer élément par ml, soit d'une solution de gélatine à 1 p. 100 pour obtenir une concentration finale de 1 mg de fer élément par ml.

Toutes les doses utilisées de saccharate d'oxyde de fer et tous les chiffres de dosage de fer obtenus sont exprimés soit en mg soit en µg de fer élément.

Dosage du fer dans le sang.

Les échantillons de sang de 0,05 ml sont dilués dans 1,45 ml d'eau physiologique. Les tubes sont centrifugés ; nous prélevons 1 ml du surnageant dans lequel nous dosons le fer par la méthode de HEILMEYER et PLOTNER (1947) : ionisation du fer par addition d'HCl et ébullition de quelques minutes, puis

précipitation des protéines par de l'acide trichloracétique. Après centrifugation, le surnageant est décanté et ramené à un pH compris entre 5 et 7. Le fer est alors réduit totalement à l'état d'ion ferreux Fe^{++} par addition d'hydroquinone. On ajoute un excès d'orthophénanthroline et il se développe une coloration rose orangé qui est stable au bout d'une demi-heure et dont l'intensité est mesurée en lumière verte au photomètre de MEUNIER.

Chaque taux de fer obtenu est diminué de la quantité de fer contenu initialement dans un échantillon de sang de même volume prélevé avant l'injection de saccharate d'oxyde de fer.

Dosage du fer dans les organes.

Les organes prélevés sur les animaux saignés à blanc sont pesés et introduits dans un matras où nous versons par gramme d'organe 5 ml d'acide sulfurique concentré, 1 ml d'acide perchlorique à 60 p. 100 et quelques gouttes d'acide nitrique concentré. Nous faisons bouillir jusqu'à l'apparition de fumées blanches d'acide sulfurique. Le contenu du matras est versé dans une fiole jaugée de 50 ml. Le matras est rincé plusieurs fois avec de l'eau distillée qui est aussi versée dans la fiole. Nous neutralisons avec de l'ammoniaque concentré et nous amenons au trait de jauge avec de l'eau distillée. Nous prélevons une certaine quantité de la solution, quantité qui dépend de la concentration présumée de cette solution en fer et nous effectuons le dosage de celui-ci comme dans le cas du dosage dans le sang.

c) GLOBULES ROUGES DE PIGEON.

Préparation de la suspension de globules rouges de Pigeon .

Nous prélevons du sang à la veine axillaire d'un pigeon dans une seringue contenant une petite quantité d'héparine. Ce sang est placé dans de l'eau physiologique, puis il est centrifugé à faible vitesse. Le culot est recueilli et lavé trois fois à l'eau physiologique pour éliminer tout le plasma du sang de pigeon. Le dernier culot est dilué à moitié dans de l'eau physiologique et nous pratiquons une numération des globules

A partir de cette suspension nous préparons des dilutions de façon à obtenir des concentrations finales de $1/4$, $1/2$, 1 et 2 milliards de globules rouges par ml.

Les globules rouges de Pigeon sédimentent et avant les injections à l'animal, il faut les remettre en suspension par une faible agitation.

Numération des globules rouges de Pigeon dans le sang.

Le sang prélevé dans une micropipette de 0,05 ml est dilué dans 1 ml d'une solution à 3 p. 1000 d'acide acétique. Les globules rouges de Mammifères sont laqués. Des hématies de Pigeon il reste le noyau de forme ovoïde qui permet facilement de les dénombrer par numération dans une cellule de MALASSEZ.

Fixation du ^{32}P sur les globules rouges de Pigeon et dosage de la radioactivité dans le sang et les organes.

Les globules rouges de Pigeon prélevés comme précédemment sont mis en contact du phosphate de Na contenant du ^{32}P , 2 heures à 37°C sous agitation constante. Ensuite les globules rouges sont lavés avec de l'eau physiologique jusqu'à ce que le liquide surnageant ne contienne plus de radioactivité. A partir de ces globules nous préparons des dilutions analogues aux précédentes.

Les dosages de la radioactivité sont faits en mesurant le rayonnement β au compteur de GEIGER-MULLER.

Dans les mêmes conditions on mesure la radioactivité de la suspension d'hématies de Pigeon avant son injection à l'animal.

Dosage dans le sang : 0,025 ml de sang est prélevé et étalé sur un disque de papier filtre de 2 cm de diamètre. Après séchage, le rayonnement β est mesuré directement au compteur.

Dosage dans les organes : les organes sont pesés et hydrolysés dans une solution concentrée d'hydrate de sodium à chaud. Après hydrolyse et détermination du volume total obtenu, 0,025 ml est étalé sur le disque de papier et la radioactivité est déterminée au compteur.

CHAPITRE II

ÉTUDE QUANTITATIVE DE LA FONCTION PHAGOCYTAIRE DU S.R.E. CHEZ LE RAT.

1^o MODALITÉS DE LA CINÉTIQUE DE L'ÉPURATION SANGUINE DES DIVERS SYSTÈMES PARTICULAIRES.

A) *Carbone*. — Nous avons étudié la cinétique de la disparition du sang des particules de carbone après l'injection intraveineuse des doses suivantes de carbone : 4, 8, 16, 32 et 48 mg pour 100 g de poids corporel.

Nous avons consigné les résultats de ces expériences dans la figure 1 en

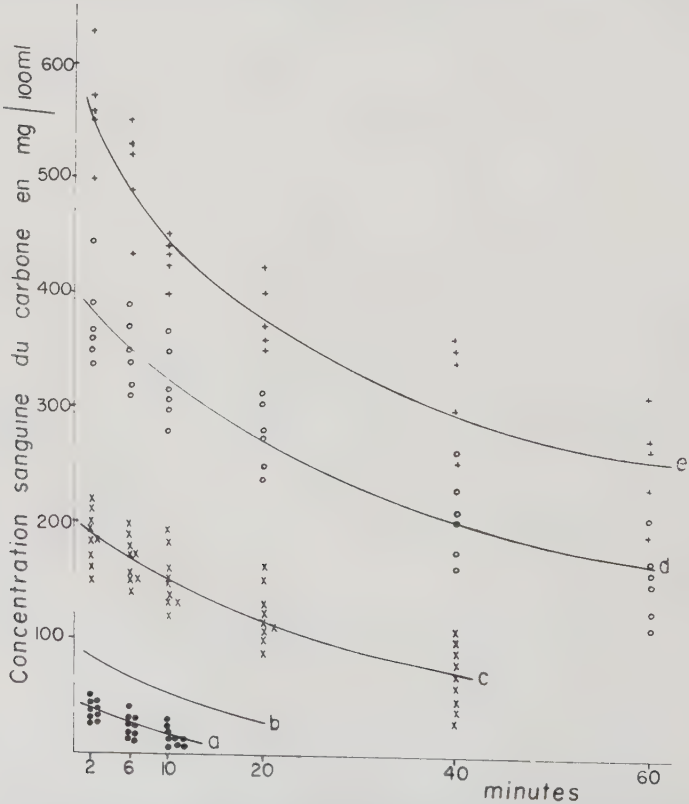


FIG. 1. — Cinétique de l'épuration sanguine des particules de carbone chez le Rat. Les points indiquent la dispersion des résultats individuels. Les courbes unissent les moyennes arithmétiques des concentrations sanguines correspondant à chaque temps expérimental. Les doses sont les suivantes en mg/100 g : a) 4 ; b) 8 ; c) 16 ; d) 32 ; e) 48. (La dose de 8 mg n'est représentée que par sa courbe moyenne, les expériences ayant porté sur 96 rats.)

donnant en ordonnée les concentrations sanguines en mg/100 ml et en abscisse le temps. Dans la figure 2, nous avons représenté les mêmes résultats en coordonnées semi-logarithmiques. Ces résultats montrent que l'épuration des particules de carbone se fait suivant une fonction exponentielle régulière dont les coordonnées sont la concentration sanguine en carbone et le temps.

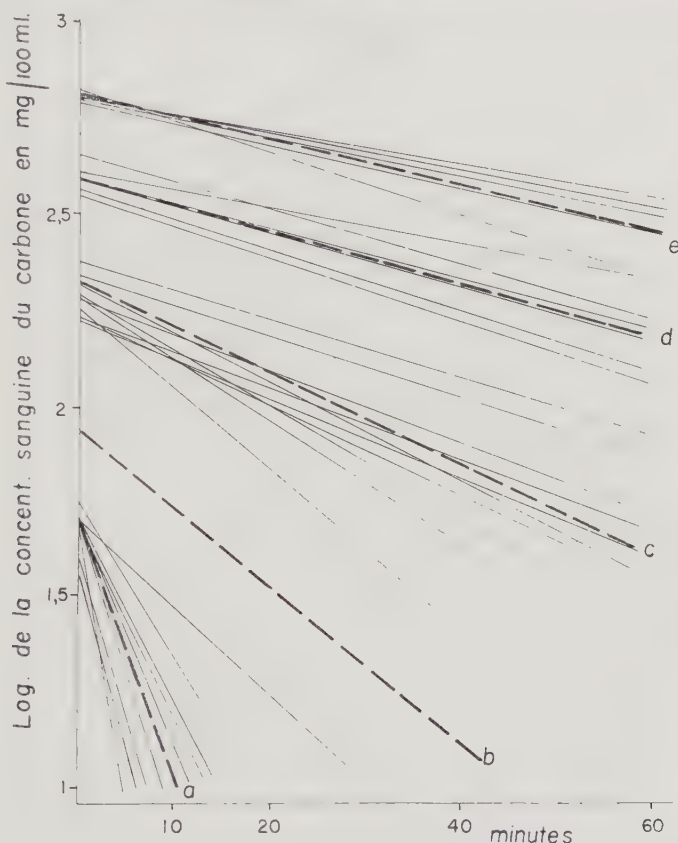


FIG. 2. — Cinétique de l'épuration sanguine des particules de carbone chez le Rat en coordonnées semi-logarithmiques.
Chaque droite représente une épuration sanguine chez un animal.
Les droites en trait fort et interrompu joignent les moyennes des points expérimentaux à un temps donné. Les doses sont les suivantes en mg/100 g : a) 4 ; b) 8 ; c) 16 ; d) 32 ; e) 48. (La dose de 8 mg n'est représentée que par sa droite moyenne, les expériences ayant porté sur 96 rats.)

Cette épuration peut être exprimée par l'équation 1

$$C = C_0 \times 10^{-KT} \quad (1)$$

ou par bien l'équation n° 2 :

$$\log \frac{C_1}{C_2} = K \frac{T_2 - T_1}{T_2} \quad (2)$$

dans lesquelles :

C = concentration sanguine du carbone en mg/100 ml de sang au temps T
exprimé en minutes,

C_1 et C_2 respectivement les concentrations sanguines aux temps T_1 et T_2 et K est une constante.

La constante K de ces équations, qui est la pente de la courbe d'élimination en coordonnées semi-logarithmiques, est un chiffre qui représente exactement l'activité phagocytaire des cellules du S.R.E. dans les conditions expérimentales où nous nous trouvons. Cette constante a été dénommée « index phagocytaire » (Biozzi et coll., 1953).

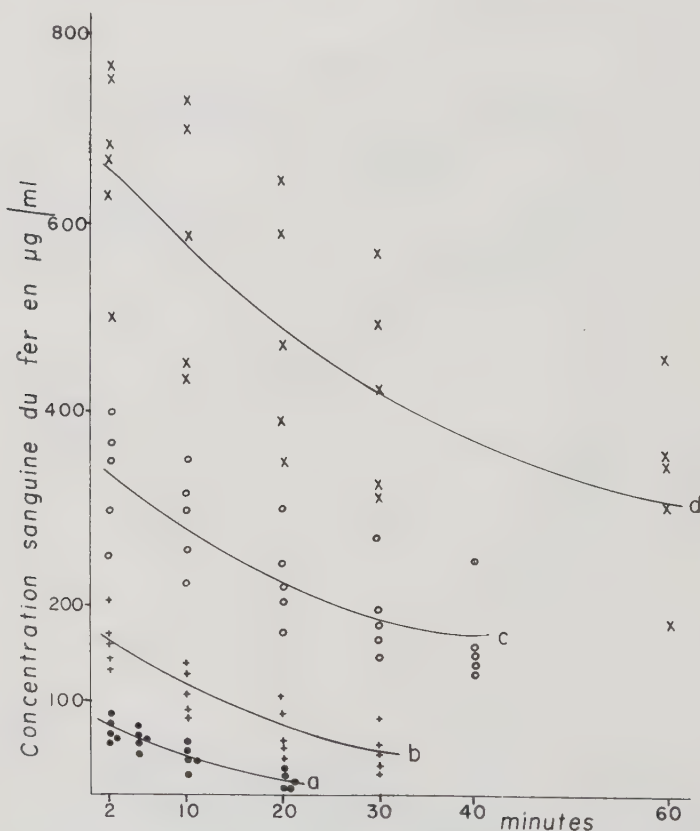


FIG. 3. — Cinétique de l'épuration sanguine du saccharate d'oxyde de fer chez le Rat. Les doses sont les suivantes, en mg/100 g : a) 0,5 ; b) 1 ; c) 2,5 ; d) 5. Les points indiquent la dispersion des résultats individuels. Les courbes unissent les moyennes arithmétiques des concentrations sanguines correspondant à chaque temps expérimental.

Les premières constatations qui ressortent de l'étude de ces graphiques sont :

1° Il existe une variabilité notable dans les pentes qui représentent l'épuration d'une même dose de carbone chez différents rats.

2° La moyenne des pentes des courbes d'élimination en coordonnées semi-logarithmiques varie avec la dose de carbone injectée.

B) *Saccharate d'oxyde de fer*. — Nous avons étudié la cinétique de la dis-

parition du sang du saccharate d'oxyde de fer après l'injection des doses suivantes de fer : 0,5, 1, 2,5 et 5 mg pour 100 g de poids corporel (BENACERRAF et coll., 1954).

Les figures 3 et 4 représentent les courbes d'épuration sanguine obtenues en prenant comme ordonnée soit la concentration sanguine en mg soit son logarithme, et en abscisse le temps.

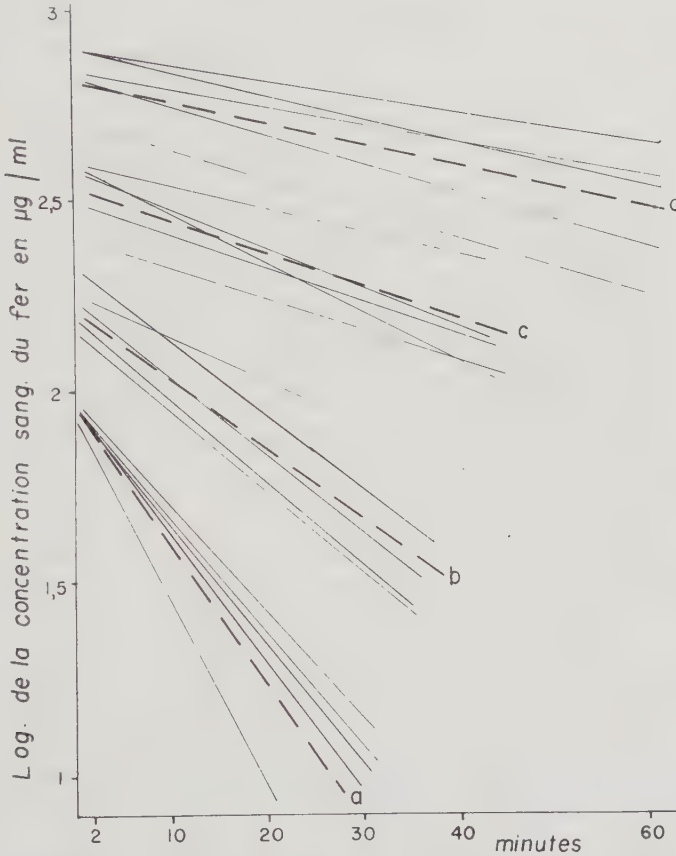


FIG. 4. — Cinétique de l'épuration sanguine du saccharate d'oxyde de fer chez le Rat en coordonnées semi-logarithmiques. Les doses sont les suivantes en mg/100 g : a) 0,5 ; b) 1 ; c) 2,5 ; d) 5.

Chaque droite représente une épuration chez un animal. Les droites en traits forts et hachurés joignent les moyennes des points expérimentaux à un temps donné.

Les mêmes constatations peuvent être faites sur ces graphiques que sur les précédents.

C) *Globules rouges de Pigeon*. — Dans ce dernier cas, nous avons étudié la disparition sanguine des doses de 1, 2 et 5 milliards de globules rouges pour 100 g de poids corporel.

Nous présentons dans la figure 5 la moyenne des courbes expérimentales obtenues, en coordonnées semi-logarithmiques.

Nous nous apercevons que, dans ce cas-là, seule la dose de 1 milliard de globules rouges de Pigeon pour 100 g donne une droite d'un bout à l'autre de l'expérience. Nous exposerons plus loin certaines données qui pourront expliquer ce phénomène.

2^o CONSIDÉRATIONS SUR LES FACTEURS INTERVENANT DANS LA CINÉTIQUE DE L'ÉPURATION.

Sauf pour les globules rouges de Pigeon, sur lesquels nous reviendrons plus loin, la cinétique de l'épuration sanguine des substances particulières peut

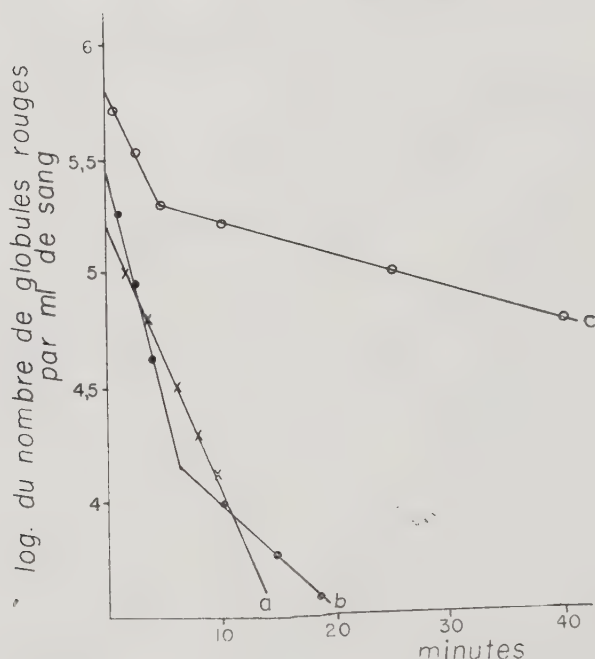


FIG. 5. — Cinétique de l'épuration sanguine des globules rouges de pigeon chez le Rat. Les doses sont les suivantes, en milliard d'hématies /100 g : a) 1 ; b) 2 ; c) 5.

être soumise à une analyse mathématique dont nous allons maintenant dégager les données essentielles.

A) Influence réciproque de la concentration sanguine et de la quantité phagocytée par les cellules sur la cinétique de l'épuration sanguine.

Si nous considérons la cinétique de l'élimination sanguine du carbone pour deux doses différentes chez le Rat, nous pouvons déjà déterminer les facteurs qui interviennent dans l'épuration sanguine du carbone.

D'après les droites qui, en coordonnées semi-logarithmiques, représentent l'élimination sanguine soit de la dose de 8 mg de carbone, soit de 4 mg de carbone pour 100 g de poids corporel, nous pouvons calculer la concentration sanguine du carbone à des intervalles de temps égaux pour chacune de ces deux doses. Ces calculs sont indiqués dans le tableau n° 1.

TABLEAU 1. — Concentrations sanguines après injection intraveineuse soit d'une dose de 8 mg, soit d'une dose de 4 mg de carbone pour 100 g de poids corporel chez le Rat.

Dose de 8 mg de carbone pour 100 g de poids corporel.

Temps	Concentration sanguine en logarithme	Concentration sanguine en mg/100 ml
0	1,97	94
2 mn	1,92	83
4 mn	1,87	74
6 mn	1,82	66
20 mn 30 s	1,46	29
22 mn 30 s	1,41	25,5

Dose de 4 mg de carbone pour 100 g de poids corporel.

Temps (mn)	Concentration sanguine en logarithme	Concentration sanguine en mg/100 ml
0	1,68	48
2	1,57	37
4	1,46	29
6	1,35	22,5

Dans la figure 6 nous présentons les courbes exponentielles qui correspondent à l'élimination de ces deux doses.

Un premier fait ressort de l'étude de ce tableau et de la figure ci-dessus. Si l'on considère la quantité de carbone épurée du sang dans les deux premières minutes, on voit que cette quantité est égale pour les deux doses considérées. Il existe donc une vitesse de phagocytose initiale des particules, indépendante de la concentration sanguine du carbone. Ceci n'est vrai que pour un temps très court après l'injection.

Dès que cette quantité identique dans les deux cas a été épurée du sang, c'est-à-dire quand la masse de carbone fixée dans les cellules est la même, on constate que la quantité de carbone qui est fixée dans les deux minutes suivantes par les cellules du S.R.E. est d'autant plus grande que la concentration sanguine est plus élevée. La vitesse de l'épuration sanguine dépend donc de la concentration sanguine du carbone.

Enfin, quand la concentration sanguine en carbone est égale dans les deux cas, soit par exemple à 4 minutes pour la dose de 4 mg de carbone et à 20 minutes 30 secondes pour la dose de 8 mg de carbone, la quantité de carbone épurée en deux minutes est d'autant plus faible que les cellules ont déjà fixé plus de carbone. Ceci indique que la quantité de carbone fixée par les cellules du

S.R.E. exerce un effet inhibiteur sur la capacité de ces cellules de phagocyter de nouvelles particules.

Nous venons ainsi d'individualiser les deux facteurs qui jouent concomitamment un rôle dans la cinétique de la phagocytose : la concentration sanguine en carbone et la quantité de carbone fixée par les cellules phagocytaires.

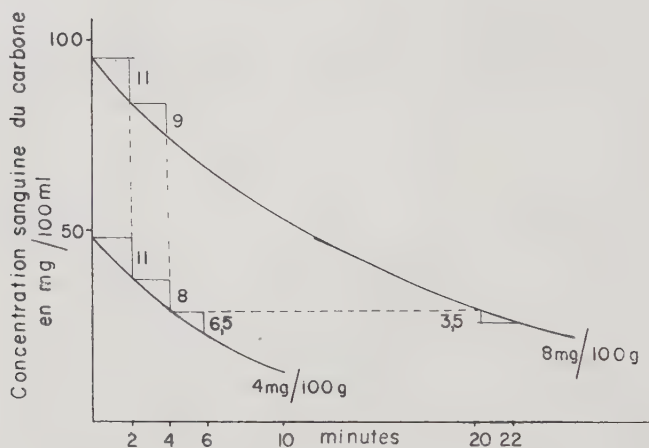


FIG. 6. — Cinétique de l'épuration de deux doses de carbone chez le Rat.

- a) Quantité de carbone épurée du sang dans les 2 minutes qui suivent l'injection :
 Dose 8 mg/100 g : 11 mg/100 ml de sang
 Dose 4 mg/100 g : 11 mg/100 ml de sang
- b) Quantité de carbone épurée du sang entre la 2^e et la 4^e minute :
 Dose 8 mg/100 g : 9 mg/100 ml de sang
 Dose 4 mg/100 g : 8 mg/100 ml de sang
- c) Quantité de carbone épurée du sang en 2 minutes quand la concentration sanguine est la même pour les deux doses :
 Dose 8 mg/100 g : 3,5 mg/100 ml de sang
 Dose 4 mg/100 g : 6,5 mg/100 ml de sang

B) Etablissement de l'équation pente-dose.

Nous avons observé dans les figures 2 et 4 que la pente des droites qui représentent les moyennes des courbes d'élimination sanguine du carbone et du saccharate d'oxyde de fer variait avec la dose injectée. La pente de ces droites est d'autant plus faible que la dose injectée est plus élevée.

Dans le tableau 2 nous avons inscrit les valeurs des index phagocytaires moyens pour toutes les doses injectées de saccharate d'oxyde de fer et de carbone ainsi que la valeur du produit de l'index phagocytaire K par la dose injectée D.

Nous remarquons que le produit de la dose injectée par la pente de la courbe d'élimination de cette dose est une constante.

$$K \times D = \text{Cte} \quad (3)$$

TABLEAU 2. — Doses de carbone et de saccharate d'oxyde de fer, injectées au Rat et index phagocytaire K correspondant à leur vitesse d'épuration.

Carbone			Saccharate d'oxyde de fer		
Dose injectée D en mg pour 100 g de poids corporel	K	K × D	Dose injectée D en mg pour 100 g de poids corporel	K	K × D
4	0,058	0,232	0,5	0,038	0,019
8	0,026	0,208	1	0,0185	0,0185
16	0,0125	0,200	2,5	0,008	0,020
32	0,006	0,192	5	0,004	0,020
48	0,0045	0,216			
moyenne.....		0,208	moyenne.....		0,194

C) *Etablissement de l'équation générale qui régit la phagocytose des cellules du système réticulo-endothélial.*

Si l'on administre à un même animal une même dose de carbone de façon répétée, en injectant la dose suivante dès l'élimination du sang de la dose précédente, on constate que la vitesse de l'élimination du carbone décroît avec la réitération des injections. Ceci se traduit par un index K dont la valeur décroît à chaque dose successive. Nous avons injecté à 6 rats quatre fois la dose de 8 mg de carbone pour 100 g de poids corporel. Nous avons obtenu les index phagocytaires moyens suivants :

$$\begin{aligned}
 1^{\text{re}} \text{ dose} &— K = 0,027 \\
 2^{\text{e}} \text{ dose} &— K = 0,019 \\
 3^{\text{e}} \text{ dose} &— K = 0,0145 \\
 4^{\text{e}} \text{ dose} &— K = 0,009
 \end{aligned}$$

La phagocytose préalable des particules par les cellules déprime leur activité phagocytaire ultérieure envers le même produit.

En remplaçant à présent dans la relation (3) $KD = cte$, la dose injectée par la concentration initiale de carbone dans le sang, en supposant une masse sanguine constante en relation avec le poids du corps, nous avons ainsi l'équation :

$$K \times C_0 = cte$$

Remplaçons la valeur de K dans l'équation exponentielle qui décrit l'épuration sanguine des particules par sa valeur obtenue en fonction de C_0 , nous obtenons l'équation :

$$C = C_0 \times 10^{-\frac{cte}{C_0} t}$$

En dérivant cette équation par rapport au temps, on obtient la relation suivante :

$$-\frac{dc}{dt} = 2,3 \times cte \times \frac{C}{C_0} \quad (4)$$

2,3 étant le facteur de conversion des logarithmes décimaux en logarithmes naturels.

Cette dernière équation décrit la fonction phagocytaire du S.R.E. pour les particules de carbone pour n'importe quelle dose utilisée. On pourrait en conclure que la vitesse de phagocytose est proportionnelle à la concentration du sang en carbone et inversement proportionnelle à la concentration initiale. Or, nous avons vu que la quantité de particules fixées par les cellules jouait aussi un rôle dans la cinétique de l'épuration des substances injectées. C'est pourquoi nous avons introduit dans nos équations un nouveau facteur : la quantité fixée dans les cellules au temps t . La quantité de carbone épurée par ml de sang P au temps t est égale à la concentration sanguine initiale C_0 diminuée de la concentration sanguine C au temps t .

$$P = C_0 - C \quad \text{d'où } C = C_0 - P$$

En remplaçant par cette valeur C dans l'équation précédente, nous obtenons la relation définitive :

$$-\frac{dc}{dt} = \text{cte} \left(1 - \frac{P}{C_0}\right) \quad (5)$$

Cette équation montre que, quelle que soit la dose injectée, la vitesse de phagocytose est maximum juste après l'injection, puis elle s'éloigne d'autant plus rapidement de cette valeur que la dose injectée est plus faible.

Pour illustrer cette relation, nous avons reporté dans la figure 7 la quantité de carbone fixée par les cellules réticulo-endothéliales par rapport au temps pour les diverses doses de carbone employées chez le Rat en considérant une masse sanguine standard de 8 ml/100 g.

Nous avons également tracé la droite tangente au temps 0 à toutes les courbes pour les diverses doses. Cette droite exprime la vitesse de phagocytose maximum qui est la constante de l'équation (5). Elle caractérise le comportement théorique d'un animal dont les cellules phagocytaires ne seraient pas affectées par les particules phagocytées. Dans ce cas, les particules seraient prises à une vitesse indépendante de la concentration sanguine de ces particules. Ce phénomène ressort déjà de l'étude de la figure 6 qui montre que, dans la première minute, lorsqu'il n'existe pas encore de carbone dans les cellules, la quantité de particules fixées est indépendante de la concentration. Cette vitesse maxima est une constante pour chaque suspension de particules. Elle est, chez le Rat,

de 0,06 mg/ml/mn pour le carbone,

de 0,0056 mg/ml/mn pour le saccharate d'oxyde de fer.

En outre, l'examen des courbes présentées dans la figure 7 montre clairement que la vitesse de phagocytose décroît d'autant plus lentement que la dose injectée est plus forte.

On peut conclure que la concentration des particules de carbone dans la circulation stimule la phagocytose tandis que la quantité fixée par les cellules ralentit cette fonction. L'activité phagocytaire est toujours une composante entre ces deux effets contraires. Nous devons souligner qu'il ressort

des expériences que nous avons effectuées et des équations établies que la saturation du S.R.E. n'est qu'un phénomène relatif. On s'aperçoit, par conséquent, qu'il est impossible d'obtenir un blocage complet du S.R.E. et que même pour des doses de carbone dont l'épuration requiert plusieurs heures, l'activité phagocytaire des cellules ne s'arrêtera qu'avec la disparition complète des particules de la circulation.

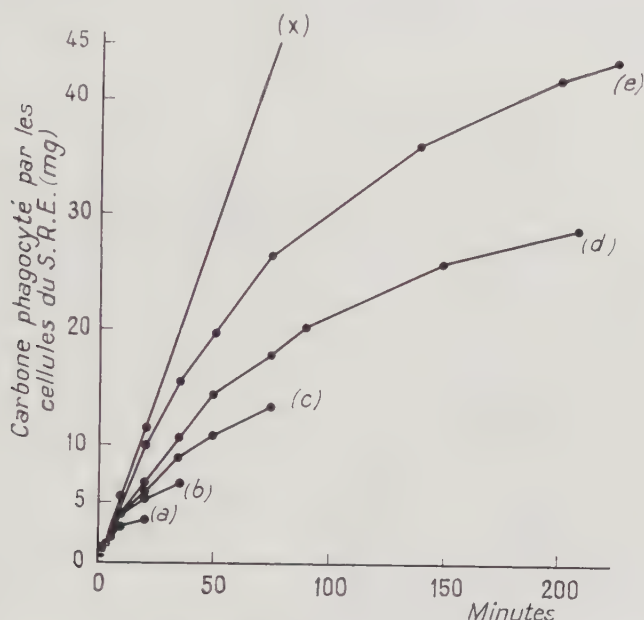


FIG. 7. — Cinétique de la phagocytose des particules de carbone par les cellules du S.R.E. du Rat pour diverses doses de carbone (en mg/100 g) : a) 4 ; b) 8 ; c) 16 ; d) 32 ; e) 48. La ligne droite (x) représente la vitesse théorique de phagocytose de particules de carbone chez un animal dont les cellules ne seraient pas saturées par les particules phagocytées (d'après Brozzi et coll., *Brit. J. exp. Path.*, 1953, **34**, 441).

D) Relation entre le poids relatif des organes, foie et rate, et l'index phagocytaire K.

Nous avons établi que le foie et la rate renferment les cellules qui phagocytent la majeure partie (90 p. 100) du carbone injecté. Nous nous sommes demandé s'il existait un lien entre les variations que présentent les poids de ces organes et les variations de l'activité phagocytaire pour une même dose de carbone.

Nous avons fait cette étude particulièrement chez le Rat pour la dose de 8 mg de carbone/100 g de poids corporel. Ces expériences ont porté sur 96 animaux. Après avoir étudié l'élimination du carbone du sang, l'animal est sacrifié par décapitation et le foie et la rate sont pesés immédiatement. Le rapport du poids de ces deux organes au poids de l'animal, P_c/P_o est calculé ; il représente la grandeur relative du foie et de la rate.

Nous avons observé, tout d'abord, que l'activité phagocytaire mesurée par

l'index K est d'autant plus grande que le poids relatif du foie et de la rate est plus élevé et le rapport P_c/P_o plus faible.

Dans la figure 8, nous avons porté, pour chaque animal, en ordonnée les valeurs de K et en abscisse les valeurs de P_c/P_o . Nous avons vu empiriquement qu'il existe une relation cubique entre l'index K et le poids relatif des organes :

$$\alpha = \frac{P_c}{P_o} \sqrt[3]{K} \quad (6)$$

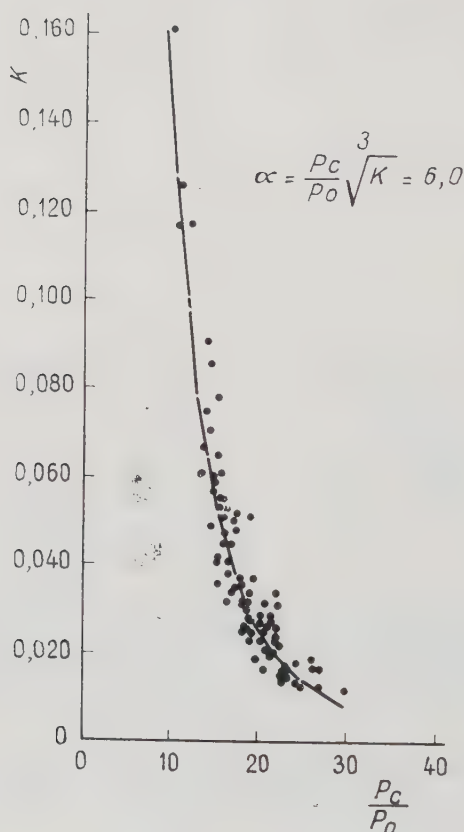


FIG. 8. — Relation entre l'index phagocytaire K et le poids relatif du foie et de la rate (P_c/P_o = Poids du corps / Poids des organes) pour la dose de 8 mg de carbone / 100 g de poids corporel chez le Rat.

La constante α , pour la dose de 8 mg de carbone pour 100 g de poids corporel est égale à 6 (Brozzi et coll., 1953).

Nous avons tracé sur le graphique la courbe idéale correspondant à cette équation.

Nous avons vérifié que cette équation amenait une correction réelle de l'index K en calculant les variations standards de K et α pour les animaux étudiés. Il faut d'abord souligner qu'en faisant simplement la racine cubique on diminue mathématiquement les variations du tiers ; il s'ensuit que toute

correction doit être largement supérieure au tiers pour être significative. On peut vérifier qu'il en est bien ainsi :

$$K = 0,026 \pm 0,016.$$

La variation est de l'ordre de 60 p. 100, le tiers de cette variation est 20 p. 100.

Les valeurs de l' α correspondant sont de $6 \pm 0,6$ c'est-à-dire de 10 p. 100. La correction est donc significative puisqu'en tenant compte des variations du poids relatif foie et rate on peut diminuer la variation standard normale de la moitié.

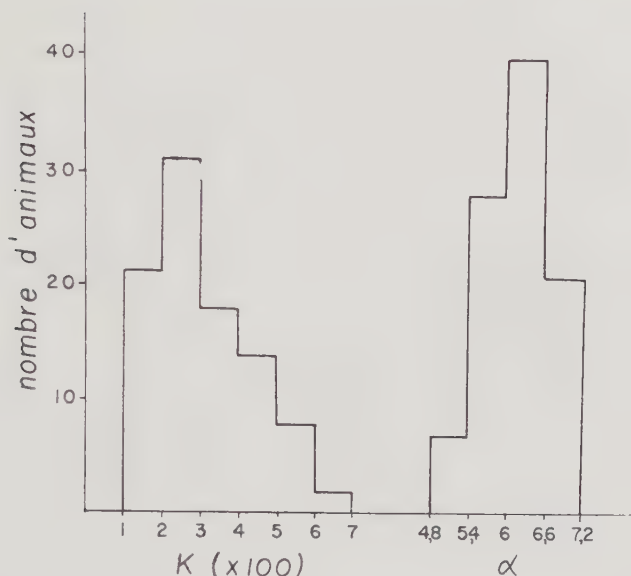


FIG. 9. — Courbes de répartition des index K et α pour la dose de carbone de 8 mg / 100 g chez le Rat.

La constante α qui corrige les variations de l'index K dues à la variabilité du rapport P_c/P_o a été appelée index phagocytaire corrigé. Cet index mesure l'activité phagocytaire par unité de poids des organes actifs (foie + rate).

Des courbes de fréquence du K et de l' α montrent graphiquement la signification des chiffres que nous venons de rapporter (fig. 9).

Cette nouvelle relation permet d'abord de corriger d'une façon importante les variations des index K trouvés dans un lot de rats. Elle introduit également à côté de l'index K qui représente une valeur d'activité phagocytaire globale du S.R.E., une valeur d'activité tissulaire des cellules réticulo-endothéliales du foie et de la rate. Ces deux index nous permettront de comparer, par la suite, d'une manière plus exacte, les activités phagocytaires du S.R.E. de diverses espèces animales.

Comment peut-on expliquer qu'il existe une relation cubique chez le Rat entre l'activité phagocytaire et le poids relatif du foie et de la rate ? Il est vraisemblable que le nombre de cellules phagocytaires qui augmente propor-

tionnellement au poids et directement avec lui est un des facteurs à considérer.

Un autre facteur dont l'existence a pu être vérifiée expérimentalement est l'importance du débit circulatoire qui est lui-même lié directement à la taille de l'organe. BENACERRAF et coll. (1955) ont montré en effet que, pour une masse cellulaire égale, une diminution du débit circulatoire hépatique provoquée par l'ablation des intestins, causait un ralentissement très important de l'activité phagocytaire. Une augmentation de la circulation porte que l'on peut réaliser par la ligature de la veine cave inférieure et la formation d'une circulation collatérale cave-porte est accompagnée d'un accroissement de l'activité phagocytaire toujours pour une même masse cellulaire.

A moins qu'il n'existe d'autres facteurs encore ignorés, la relation cubique qui lie les index K et le poids relatif du foie et de la rate semble dépendre seulement du nombre de cellules et du débit circulatoire des organes.

E) *Cas particulier des globules rouges de Pigeon.*

Nous avons vu plus haut que les courbes d'épuration sanguine des hématies du Pigeon ne suivaient pas les mêmes lois que celles du carbone et du saccharate d'oxyde de fer.

Nous nous sommes demandé si la disparition accélérée des globules rouges de Pigeon chez le Rat ne serait pas due à des phénomènes d'agglutination et d'hémolyse provoqués par la présence d'anticorps naturels antihématies de Pigeon. En fait, ceux-ci mis au contact du sérum de Rat pendant une demi-heure à 37° subissent une hémolyse ou une agglutination jusqu'à une dilution du sérum de Rat de 1/64 à 1/128. Ces phénomènes doivent être interprétés comme indiquant la présence d'anticorps hétérologues naturels dans le sérum de Rat.

Cette observation n'est pas particulière au système sérum de Rat-globules rouges de Pigeon. En effet, T. OH (1943) a trouvé des courbes d'épuration semblables aux nôtres en injectant des globules rouges de Poulet au Lapin. Il existe probablement des anticorps antihématies de Poulet dans le sérum du Lapin.

Nous verrons plus loin qu'il existe quelques exceptions qui nous ont permis d'étudier les lois du déterminisme de la phagocytose des hématies par le S.R.E. d'un organisme d'une espèce différente. Il en est ainsi des globules rouges de Pigeon injectés à la Souris. Nous étudierons plus loin cette question.

3° ÉTUDE DE LA DISTRIBUTION DES COLLOÏDES DANS LE TISSU RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL.

L'étude histologique des organes des animaux auxquels nous avons administré par voie veineuse les diverses suspensions colloïdales : carbone, saccharate d'oxyde de fer et hématies de pigeon, nous ont permis de vérifier que ces particules se trouvent accumulées dans les cellules de KUPFFER du foie et les cellules réticulaires de la rate. Lors de l'emploi du carbone on peut no-

ter également la présence de carbone dans les ganglions lymphatiques et la moelle osseuse.

Seule, l'étude histologique, purement morphologique, ne fournit aucun renseignement valable sur la quantité de substance phagocytée. Nous nous devons de compléter l'étude histologique par un véritable dosage de la substance particulaire injectée.

La récupération du carbone injecté a été effectuée dans le foie, la rate et les poumons de rats qui ont reçu des doses de 4, 8, 16, 32 et 48 mg de carbone pour 100 g de poids corporel, après disparition complète du carbone du sang.

Pour le saccharate d'oxyde de fer, nous avons dosé le fer dans les mêmes organes pour la seule dose de 2,5 mg de fer pour 100 g de poids corporel. Dans ce cas, nous avons soustrait aux taux de fer obtenus la teneur moyenne en fer contenue normalement dans ces organes (cette quantité est peu variable d'un animal à l'autre).

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 3 en mg/g d'organe frais et en pourcentage de la dose totale injectée.

TABLEAU 3. — *Distribution du carbone et du saccharate d'oxyde de fer dans le foie, la rate et le poumon du Rat après l'injection de ces deux substances à l'animal.*

Substance injectée	Dose injectée en mg pour 100 g de poids corporel	Quantité de substance trouvée en mg/g d'organe frais			Pourcentage de la quantité retrouvée par rapport à la quantité injectée
		Foie 4,5 g/100 g	Rate 0,5 g/100 g	Poumon	
Carbone	4	0,75	0,5	0	90
	8	1,6	0,75	0	94
	16	2,7	3,3	traces	91
	32	5,6	6,3	0,7	89
	48	7,4	16,4	0,8	88
Saccharate d'oxyde de fer	2,5	0,42	0,25	0	80

On notera tout d'abord l'absence de carbone et de fer dans les poumons.

La quantité de substance retrouvée dans le foie et la rate varie de 80 à 94 p. 100. Les 10 à 20 p. 100 des colloïdes que nous n'avons pas retrouvés dans ces organes sont fixés par les cellules phagocytaires des ganglions lymphatiques et de la moelle osseuse. La faible quantité, la dispersion et la difficulté de prélèvement complet de ces tissus ne nous ont pas permis d'effectuer un dosage des colloïdes dans ces organes.

Le foie est certes l'organe qui, en raison de sa richesse en cellules réticulo-endothéliales et de son importance pondérale, fixe la plus grande partie (environ 70 à 75 p. 100) des particules injectées.

En ce qui concerne la phagocytose du carbone par la rate, on s'aperçoit que, chez le Rat, la quantité de carbone fixée par gramme d'organe est relativement plus faible pour les petites doses que celle qui est contenue dans le foie. Pour des doses plus élevées, la quantité de carbone par gramme atteint

et dépasse même largement celle du foie. Ceci peut être expliqué par les différences de circulation sanguine existant entre ces deux organes. La quantité de sang qui traverse le foie est beaucoup plus grande que celle qui passe dans la rate pendant le même temps ; le nombre de particules de carbone que le torrent circulatoire amène au contact des cellules actives est donc plus faible pour la rate que pour le foie. Pour les doses de carbone élevées, la durée de séjour des particules dans le sang augmente, ce qui permet à la rate dont les cellules se saturent plus lentement d'en accumuler une plus grande quantité.

CHAPITRE III

ÉTUDE QUANTITATIVE DE LA FONCTION PHAGOCYTAIRE DU S.R.E. CHEZ LA SOURIS.

Les faits acquis par l'étude de la phagocytose chez le Rat méritaient d'être vérifiés chez d'autres espèces animales. Nous avons donc étudié chez la Souris les modalités de la phagocytose de deux des systèmes particuliers dont l'épuration sanguine a été mesurée chez le Rat. L'absence d'anticorps naturels antihématies de Pigeon chez la Souris nous a permis d'analyser les caractéristiques de la phagocytose de ces éléments cellulaires de taille considérablement plus élevée.

1^o MODALITÉS DE LA CINÉTIQUE DE L'ÉPURATION SANGUINE DES DIVERS SYSTÈMES PARTICULAIRES.

A) *Carbone*. — Nous avons étudié la cinétique de la disparition sanguine des particules de carbone chez la Souris en utilisant des doses de carbone comparables à celles que nous avons injectées au Rat, c'est-à-dire : 4, 8, 16 et 24 mg de carbone pour 100 g de poids corporel.

Nous avons dosé le carbone dans le sang 2, 4, 6, 10, 20 et 30 minutes après l'injection de la suspension de carbone. Les résultats de ces expériences sont reportés dans la fig. 10.

En prenant comme ordonnée le logarithme de la concentration sanguine, nous présentons dans la fig. 11 ces mêmes résultats.

De l'analyse de ces figures se dégagent tout d'abord les constatations suivantes :

1. L'épuration sanguine des particules de carbone se fait suivant une fonction exponentielle dont les facteurs sont la concentration sanguine en carbone et le temps.

2. Il existe une grande variabilité dans la vitesse de la phagocytose d'un animal à l'autre.

3. La pente des droites représentant la cinétique de l'épuration sanguine diminue quand la dose injectée augmente.

L'épuration sanguine étant une fonction exponentielle, elle peut être exprimée par une équation comparable à celle que nous avons établie chez le Rat :

$$C = C_0 \cdot 10^{-KT} \quad (1)$$

$$\text{ou bien } \frac{\log C_1 - \log C_2}{T_2 - T_1} = K \quad (2)$$

dans lesquelles

C est la concentration des particules de carbone au temps T ,

C_1 la concentration des particules de carbone au temps T_1

C_2 la concentration des particules de carbone au temps T_2

et K est une constante.

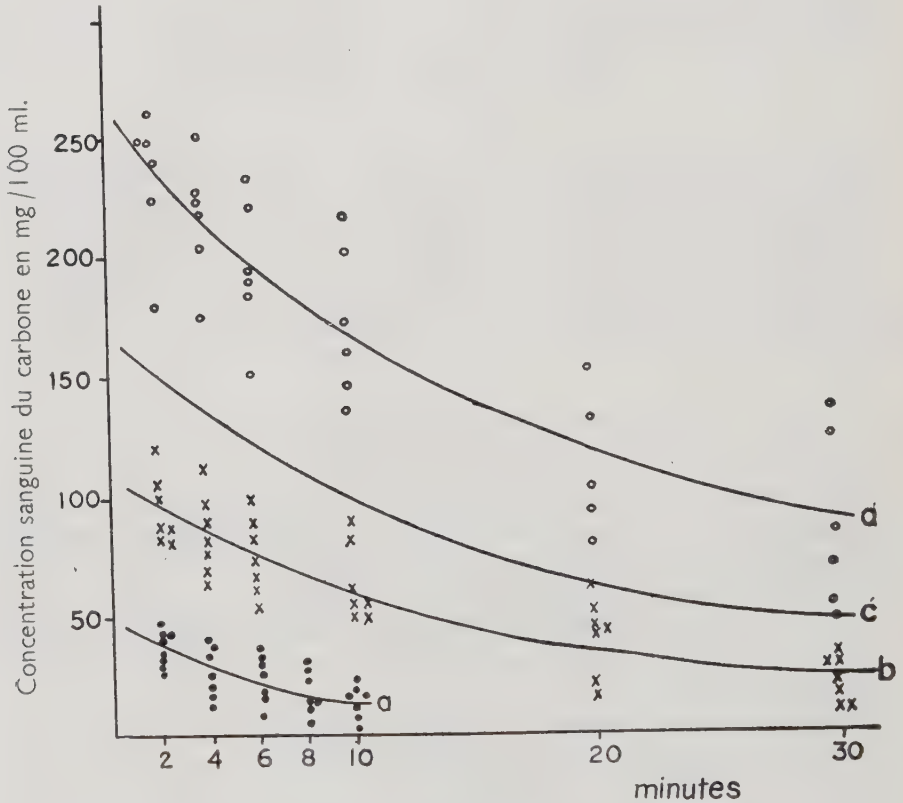


FIG. 10. — Cinétique de l'épuration sanguine des particules de Carbone chez la Souris : a) dose de 4 mg/100 g ; b) dose de 8 mg/100 g ; c) dose de 16 mg/100 g ; d) dose de 24 mg/100g.

Les points indiquent la dispersion des résultats individuels.

Les courbes unissent les moyennes arithmétiques des concentrations sanguines correspondant à chaque temps expérimental (la dose de 16 mg n'est représentée que par sa courbe moyenne, les expériences ayant porté sur 128 souris).

La constante K appelée « Index phagocytaire » correspond à la pente de l'équation 2. Elle représente la vitesse de l'épuration sanguine dans des conditions expérimentales données et est donc une mesure de l'activité phagocytaire des cellules du S.R.E.

Comme nous venons de le voir dans l'étude de la figure 11, la pente de la droite qui représente la moyenne des courbes d'élimination sanguine pour une même dose diminue quand la dose injectée augmente. Ces deux valeurs sont inversement proportionnelles. Leur produit est une constante comme nous le montrons dans le Tableau 4, et égal à 0,366 (Biozzi et coll., 1954).

TABLEAU 4. — Doses de carbone injectées à la Souris et index phagocytaires correspondant à leur vitesse d'épuration.

Dose injectée en mg pour 100 g de poids corporel	K	K.D
4	0,086	0,344
8	0,047	0,376
16	0,021	0,336
24	0,017	0,408
		Moyenne : 0,366

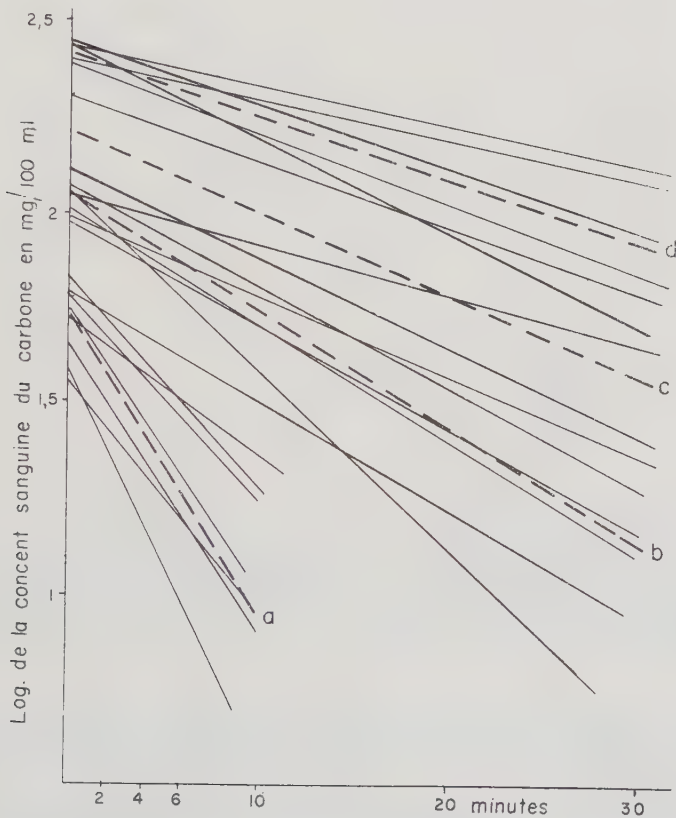


FIG. 11. — Cinétique de l'épuration sanguine des particules de carbone chez la Souris en coordonnées semi-logarithmiques. Les doses sont les suivantes (en mg/100 g) ; a) 4 ; b) 8 ; c) 16 ; d) 24.

Chaque droite représente une épuration chez un animal. Les droites en traits forts et hachurés joignent les moyennes des points expérimentaux à un temps donné. La dose de 16 mg n'est représentée que par sa droite moyenne, les expériences ayant porté sur 128 souris.

B) *Globules rouges de Pigeon*. — L'étude de la cinétique de la phagocytose, chez le Rat, du carbone d'une part et du saccharate d'oxyde de fer d'autre part, colloïdes dont les particules ont une taille différente, suggère que la grandeur des particules joue un rôle important dans la vitesse de la disparition sanguine de ces particules. C'est la raison pour laquelle nous avons étendu nos observations à la phagocytose des hématies de Pigeon dont la taille est environ 300 à 400 fois supérieure à celle des particules de carbone. La comparaison de la cinétique de la phagocytose de ces deux systèmes particulaires de

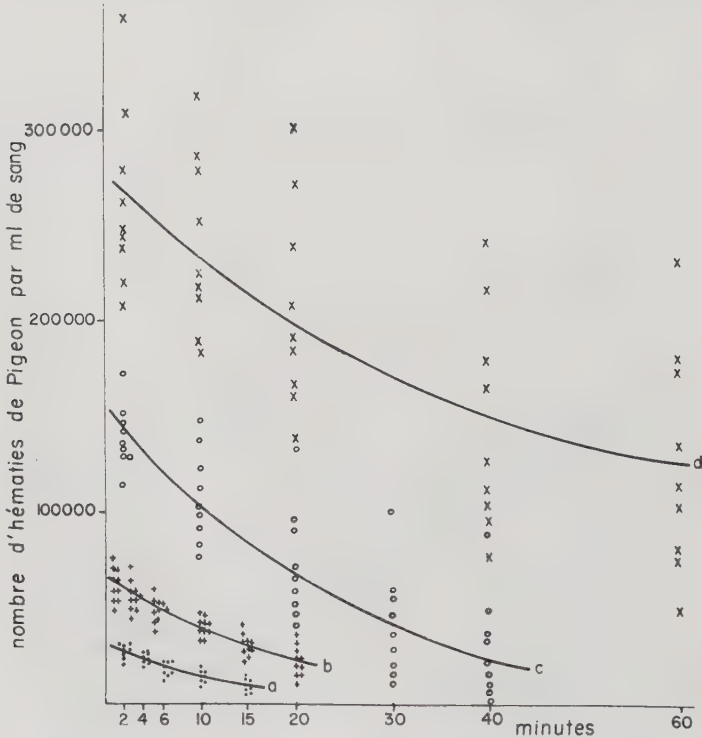


FIG. 12. — Cinétique de l'épuration sanguine des hématies de Pigeon chez la Souris. Les doses sont les suivantes (en milliard d'hématies/100 g) : a) $1/4$; b) $1/2$; c) 1 ; d) 2. Les points indiquent la dispersion des résultats individuels. Les courbes unissent les moyennes arithmétiques des concentrations sanguines correspondant à chaque temps expérimental.

tailles très différentes doit nous permettre de tirer des conclusions plus générales sur les relations qui existent entre la taille des particules et la cinétique de la phagocytose.

Cette expérience n'a pu être réalisée chez le Rat en raison de la présence d'hémolysines et d'agglutinines dans le sérum de Rat à l'égard des hématies de Pigeon. Ces anticorps n'existent pas chez la Souris. De ce fait, nous avons pu étudier chez cette espèce animale la phagocytose de ces hématies. Les hématies hétérologues sont phagocytées exclusivement par les cellules réticulo-endothéliales. L'étude de la vitesse de leur épuration renseigne sur les modalités de leur phagocytose.

Nous avons injecté par voie veineuse des suspensions de globules rouges de Pigeon lavés, aux doses de 1/4, 1/2, 1 et 2 milliards d'hématies pour 100 g de poids corporel. La disparition de ces hématies de la circulation a été établie par des numérations, pratiquées à des intervalles de temps réguliers. Les fig. 12 et 13 représentent les résultats obtenus avec ces différentes doses d'hématies.

Il est aisé de constater que la cinétique de l'épuration sanguine en coordonnées semi-logarithmiques est une droite. La phagocytose des globules rouges

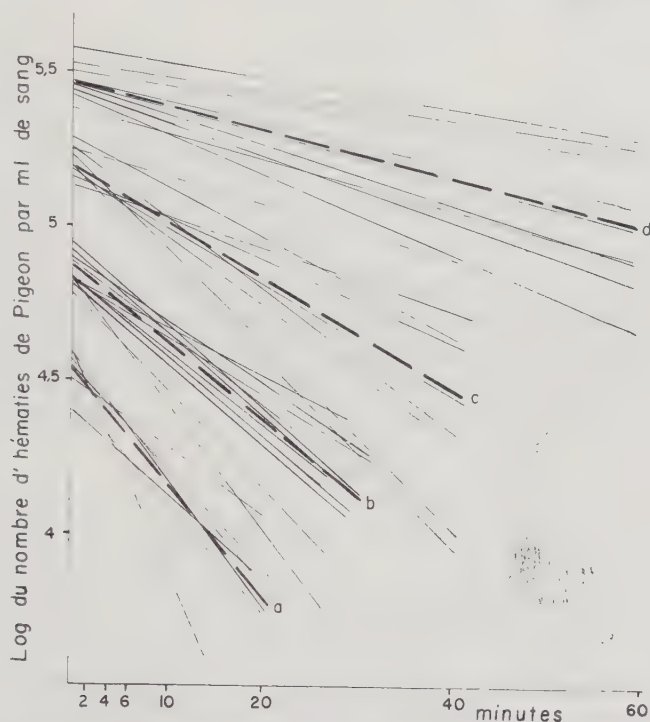


FIG. 13. — Cinétique de l'épuration sanguine des hématies de Pigeon chez la Souris en coordonnées semi-logarithmiques. Les doses sont les suivantes (en milliard d'hématies/100 g) : a) 1/4 ; b) 1/2 ; c) 1 ; d) 2. Chaque droite représente une épuration chez un animal. Les droites en traits forts et hachurés joignent les moyennes des concentrations sanguines à chaque temps donné.

de Pigeon par les cellules réticulo-endothéliales de la Souris peut donc être représentée par une fonction exponentielle du temps, du même type que celle indiquée pour les particules de carbone.

Pour vérifier les résultats précédents, nous avons mesuré, dans d'autres expériences, la cinétique de l'épuration sanguine des hématies de Pigeon en utilisant des globules rouges marqués au phosphore radioactif ^{32}P . Par des dosages de la radioactivité sanguine nous avons établi que les vitesses d'épuration de ces globules étaient les mêmes que celles présentées dans la fig. 12 pour des doses correspondantes. Le Tableau 5 donne le résultat de ces expériences.

TABLEAU 5. — Comparaison des index phagocytaires établis soit par numération des hématies de Pigeon au microscope soit par mesure de la radioactivité sanguine après l'injection intraveineuse d'hématies normales ou marquées au phosphore radioactif.

Dose de globules rouges injectée pour 100 g de poids corporel	Index phagocytaire K établi par	
	la numération des hématies au microscope	la mesure de la radioactivité sanguine
1 /4 milliard	0,038	0,037
1 /2 milliard	0,022	0,020
1 milliard	0,016	0,015
2 milliards	0,006	0,010

2^o ÉTABLISSEMENT DE L'ÉQUATION GÉNÉRALE QUI RÉGIT LA PHAGOCYTOSE DES CELLULES DU S.R.E CHEZ LA SOURIS.

Les fig. 11 et 13 montrent que la pente des droites qui représentent l'épuration sanguine des particules de carbone et de globules rouges de Pigeon diminue quand la dose injectée augmente. Ces deux facteurs : pente de la droite, qui est exprimée par l'index phagocytaire K, et la dose injectée D sont liés entre eux par la relation mathématique démontrée dans le cas du Rat :

$$K \cdot D = \text{cte.} \quad (3)$$

Pour le carbone : $K \cdot D = 0,366$, D étant exprimé en mg/100 g de poids corporel

Pour les globules rouges de pigeon : $K \cdot D = 0,012$, D étant exprimé en milliards pour 100 g de poids corporel.

Nous avons pu mettre en évidence pour les globules rouges de Pigeon un effet de saturation des cellules du S.R.E. Dans la fig. 14 on trouve les résultats obtenus lors de la répétition d'une même dose de globules rouges de Pigeon chez la Souris. Ces résultats sont la moyenne de 6 observations. On constate que la phagocytose d'une première dose de globules par le S.R.E. diminue d'une façon notable la vitesse de phagocytose d'une même dose injectée après l'élimination de la première dose du sang.

Ce phénomène se retrouve aussi bien pour la dose de 1/4 de milliard que pour la dose d'1/2 milliard de globules rouges p. 100 g de poids corporel. La quantité de particules phagocytées joue donc aussi un rôle dans l'épuration sanguine des particules injectées chez la Souris.

De la même manière que pour le Rat, nous pouvons établir l'équation générale qui régit la phagocytose de particules injectées par les cellules du S.R.E. :

$$-\frac{dc}{dt} = \text{cte} \left(1 - \frac{P}{C_0}\right) \quad (4)$$

où P est la quantité de particules épurée par ml de sang au temps t et C_0 la

concentration sanguine initiale de ces particules. La constante de cette équation est égale à 0,092 dans le cas des particules de carbone.

3° RELATION ENTRE L'INDEX PHAGOCYTAIRE ET LE POIDS RELATIF DES ORGANES, FOIE ET RATE.

L'étude de la fig. 11 nous montre qu'il existe chez la Souris aussi une grande variabilité dans les pentes des courbes d'épuration pour une même dose de

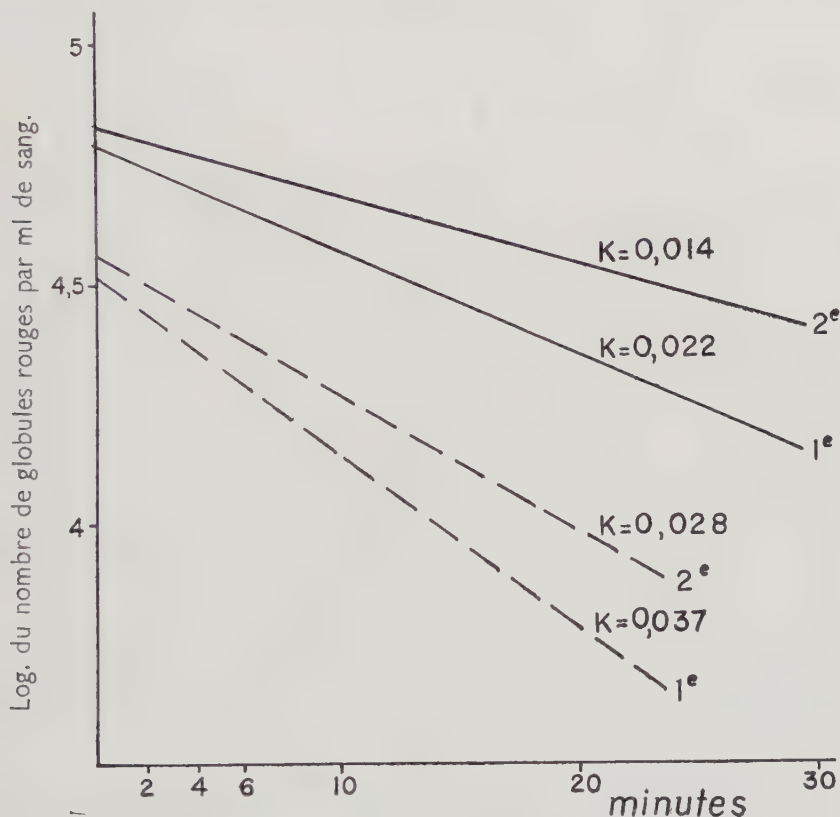


FIG. 14. — Cinétique de l'épuration sanguine des globules rouges de Pigeon après l'administration par voie veineuse de doses successives de globules rouges de Pigeon chez la Souris.

- - - - - doses successives de 1/4 de milliard/100 g
 ——— doses successives de 1/2 milliard/100g

carbone. Le poids relatif des organes, foie et rate, c'est-à-dire le rapport entre le poids du corps et le poids des organes : P_c/P_o est aussi très variable suivant les animaux. Ces deux organes sont ceux qui contiennent le plus grand nombre de cellules phagocytaires. Nous avons établi qu'il existait la même relation entre le poids relatif de ces organes P_c/P_o et l'index phagocytaire K pour la Souris que pour le Rat.

$$\alpha = \frac{P_c}{P_o} \sqrt[3]{K}$$

Dans la fig. 15 nous avons porté, pour chaque animal, en ordonnées, les valeurs de K et, en abscisses, les valeurs de P_c/P_o , ceci pour la dose de 16 mg de carbone p. 100 g de poids corporel. Nous avons tracé sur cette figure la courbe idéale qui correspond à l'équation précédente pour cette dose de carbone où

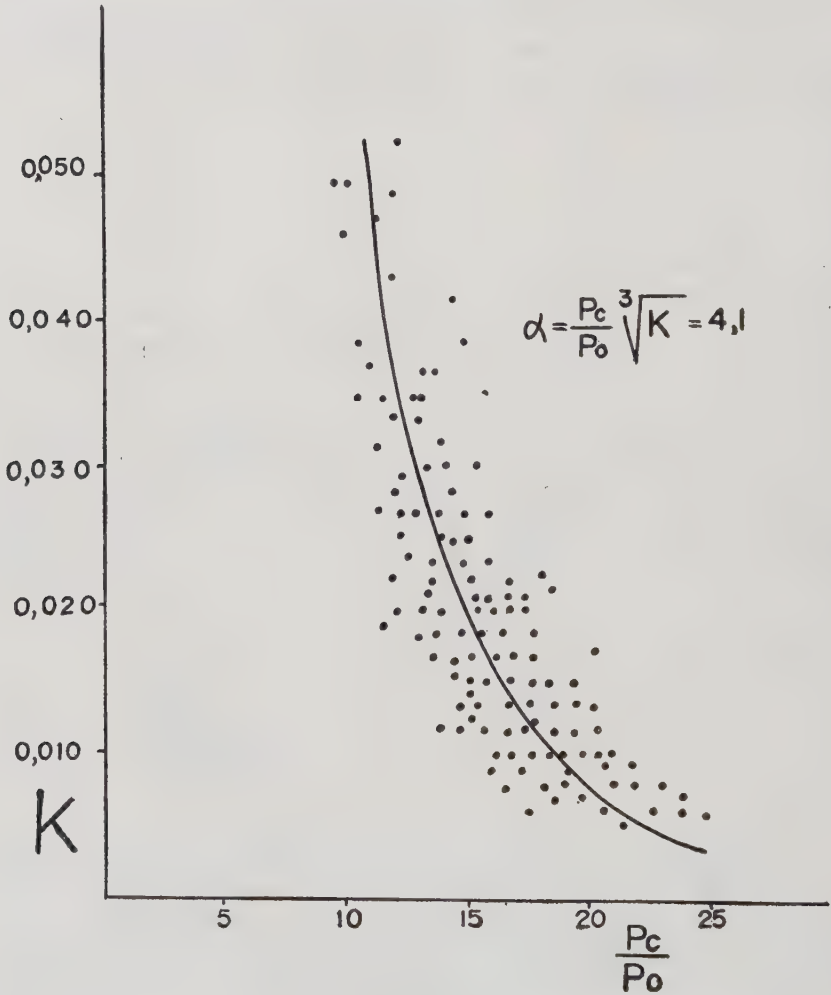


FIG. 15. — Relation entre l'index phagocytaire K et le poids relatif du foie et de la rate ($\frac{P_c}{P_o} = \frac{\text{Poids du corps}}{\text{Poids des organes}}$) pour la dose de Carbone de 16 mg/100 g de poids corporel la Souris.

$\alpha = 4,1$. Les variations de l'index phagocytaire corrigé α sont très nettement inférieures à celles de l'index phagocytaire K. Pour cette dose de 16 mg de carbone pour 100 g de poids corporel,

$K = 0,021 \pm 0,011$: variation de l'ordre de 60 p. 100.

$\alpha = 4,1 \pm 0,4$: variation de l'ordre de 10 p. 100.

Malgré la diminution des variations de K du tiers puisque l'on prend sa racine cubique, la variation standard de α est inférieure à celle de K d'une manière significative.

Les courbes de répartition des index K et α présentées dans la fig. 16 montrent graphiquement la différence entre les variations de ces deux facteurs.

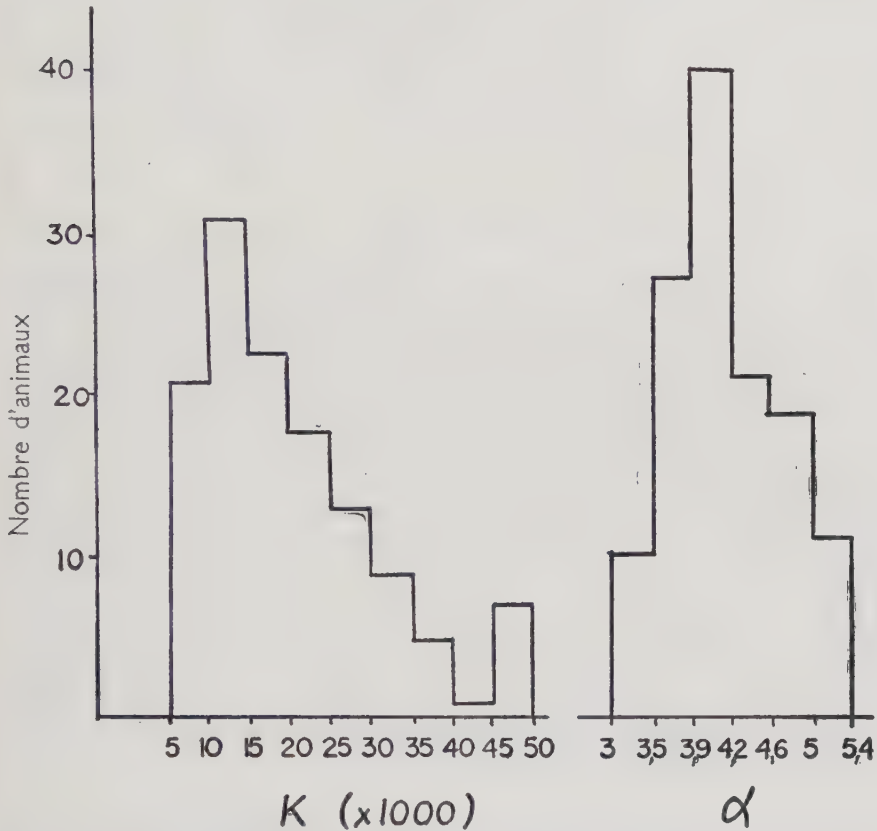


FIG. 16. — Courbes de répartition des index K et α pour la dose de 16 mg/100 g de Carbone chez la Souris.

4^o ÉTUDE DE L'ACCUMULATION DU CARBONE ET DES GLOBULES ROUGES DE PIGEON DANS LES CELLULES RÉTICULO-ENDOTHÉLIALES DE LA SOURIS.

A) *Carbone*. — Cette étude a été effectuée chez la Souris seulement pour la dose de 16 mg de carbone pour 100 g de poids corporel. Le foie et la rate étant très petits, le dosage a été pratiqué sur l'ensemble de ces deux organes. Nous avons trouvé 2,2 mg de carbone par gramme d'organe frais. Avec cette dose, les poumons ne contiennent aucune trace de carbone. Le foie et la rate représentent ensemble environ 1/15 du poids du corps. Le pourcentage de carbone récupéré dans ces organes est de 90 p. 100 de la quantité injectée.

B) *Globules rouges de Pigeon*. — La répartition des globules rouges de Pigeon

dans les organes de la Souris a été étudiée pour les doses de 1/4 et 1/2 milliard d'hématies de Pigeon marquées au phosphore radioactif après la disparition complète de la radioactivité du sang. Les résultats de ces dosages sont reportés dans le tableau 6.

TABLEAU 6. — *Répartition de la radioactivité après l'injection d'hématies de Pigeon marquées au phosphore radioactif à la Souris.*

Dose d'hématies de Pigeon pour 100 g de poids corporel	Pourcentage de la radioactivité injectée retrouvée dans les organes				Pourcentage total de la radio- activité retrouvée
	Foie	Rate	Poumon	Rein	
1 / 4 milliard	40	17	0	6	63
1 / 2 milliard	40	10	0	2	52

Il y a lieu de remarquer que le pourcentage total de la radioactivité retrouvée dans les organes par rapport à la quantité injectée est sensiblement inférieur à celui habituellement retrouvé lors de l'emploi d'une suspension de carbone. Comment expliquer cette différence ? On peut admettre que les hématies de Pigeon phagocytées par les cellules réticulo-endothéliales sont désagrégées et digérées par les ferments cellulaires. Au cours de ces processus le phosphore radioactif se trouve détaché et éliminé. Les mesures de la radioactivité des organes ayant lieu au moment où toute la radioactivité sanguine a disparu, il n'est pas impossible que durant le temps nécessaire à cette élimination le phosphore ait été déplacé et même en partie éliminé par les émonctoires. C'est de cette manière que l'on peut expliquer la présence de faibles quantités de phosphore radioactif dans les reins et l'urine. Il n'en est pas de même des particules de carbone qui ne peuvent être éliminées de la cellule qui les a phagocytées. Cette différence dans l'avenir des particules injectées peut expliquer les variations observées dans les pourcentages de la récupération de ces deux suspensions.

5° CAS DES GLOBULES ROUGES DE PIGEON.

L'épuration sanguine des hématies de Pigeon chez la Souris suit les mêmes lois générales que l'épuration sanguine du carbone. Comme nous l'avons vu précédemment, la cinétique de l'épuration sanguine des globules rouges chez le Rat obéit à des lois très différentes de celles de l'épuration du carbone. Nous avons expliqué ce phénomène par la présence d'anticorps naturels anti-hématies de Pigeon dans le sérum de Rat. La recherche, par les mêmes méthodes, de phénomènes d'hémolyse ou d'agglutination des globules rouges de Pigeon par le sérum de Souris a montré que celui-ci est dépourvu d'anticorps naturels anti-hématies de Pigeon.

Que la différence de comportement envers la phagocytose des globules rouges de Pigeon, du Rat et de la souris soit expliquée par la présence chez le Rat d'anticorps naturels que l'on ne retrouve pas chez la Souris, la preuve en est fournie par l'immunisation de la Souris à l'aide d'hématies de Pigeon.

Par ce procédé, on détermine chez la Souris la formation d'un taux d'anticorps anti-hématies de Pigeon élevé. Chez ces animaux on observe une accélération très sensible de l'épuration des globules rouges de Pigeon.

Voici le protocole de cette expérience : à un lot de 6 souris, nous avons injecté, par voie sous-cutanée, à deux reprises à trois jours d'intervalle, 0,20 ml d'une suspension contenant 250 millions de globules rouges de Pigeon par ml. Deux semaines plus tard, nous avons prélevé le sang de trois souris

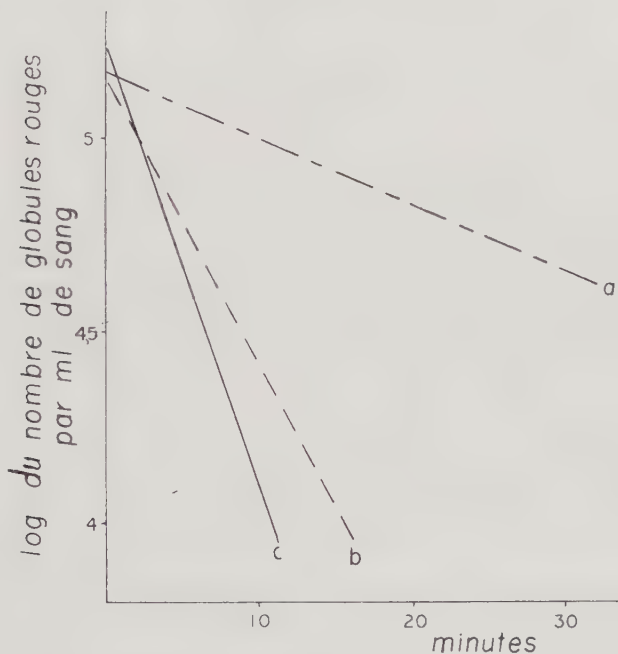


FIG. 17. — Cinétique de l'épuration sanguine d'une dose de 1 milliard de globules rouges de Pigeon / 100 g chez : a) la Souris normale ; b) la Souris immunisée ; c) le Rat.

pour faire un dosage d'anticorps qui a donné les résultats suivants : le sérum de ces souris hémolyse les globules rouges de Pigeon jusqu'à une dilution 1 / 32 et les agglutine jusqu'à la dilution 1 / 256. Aux trois autres souris, nous avons injecté 1 milliard de globules rouges de Pigeon et nous avons étudié chez elles les courbes d'épuration sanguine de ces hématies.

Dans la fig. 17 nous comparons les courbes moyennes d'épuration des hématies de Pigeon obtenues chez le Rat normal et la Souris immunisée recevant la même dose de 1 milliard d'hématies pour 100 g de poids corporel. On constate que les deux courbes sont à peu près identiques. On peut conclure qu'en immunisant la Souris contre les globules rouges de Pigeon, on lui confère le même comportement envers ces cellules que le Rat normal qui possède des anticorps naturels contre ces hématies hétérologues (HALPERN et coll., 1957).

Cet exemple particulier montre les précautions dont il convient de s'entourer lorsqu'on injecte un matériel étranger dans la circulation d'un animal

afin d'en étudier les modalités d'épuration. Dans le cas d'hématies hétérologues, nous rencontrons un système immunitaire naturel qui existe chez certaines espèces animales et qui introduit une cause de perturbation insoupçonnée *a priori*. Lorsqu'il s'agit de particules inertes, d'autres causes d'erreur peuvent surgir qui peuvent fausser complètement les résultats. De celles-ci nous discuterons plus loin.

CHAPITRE IV

ÉTUDE QUANTITATIVE DE LA FONCTION PHAGOCYTAIRE DU S.R.E. CHEZ LE COBAYE ET LE LAPIN

La comparaison chez le Rat et la Souris de la cinétique de l'épuration des suspensions particulières de nature chimique différente a montré que les lois auxquelles elle obéit sont identiques, à condition que les suspensions soient homogènes et ne subissent pas d'agglutination dans le sang.

Nous avons donc limité nos investigations sur les modalités de la phagocytose du S.R.E. chez le Cobaye et le Lapin, à la suspension de carbone seule.

1^o MODALITÉS DE LA CINÉTIQUE DE L'ÉPURATION SANGUINE DU CARBONE.

Nous avons injecté au Cobaye des doses de carbone de 3, 5, 8 et 16 mg pour 100 g de poids corporel et au Lapin des doses de 2, 4 et 8 mg pour 100 g de poids corporel.

Nous avons dosé le carbone dans le sang 2, 6, 10, 20, 30 et 40 minutes après l'injection chez le cobaye et 2, 5, 10, 20, 30 et 40 minutes après l'injection chez le Lapin.

Les courbes obtenues et leurs moyennes sont présentées dans la fig. 18 pour le Cobaye et dans la fig. 19 pour le Lapin.

La cinétique de l'épuration sanguine du carbone chez le Cobaye comme chez le Lapin peut aussi être représentée par une droite en prenant le logarithme de la concentration sanguine et le temps comme coordonnées. L'élimination sanguine du carbone est donc une fonction exponentielle du temps comme pour le Rat et la Souris.

De même nous pouvons observer que les pentes moyennes des droites d'épuration sont inversement proportionnelles aux doses injectées. Nous pouvons poser :

$$K \cdot D = \text{cte}$$

K étant la pente de la droite d'épuration ou « Index phagocytaire » pour une dose donnée de carbone D.

Dans le tableau 7 nous rapportons les index phagocytaires K pour les diverses doses de carbone injectées au Cobaye et au Lapin ainsi que les valeurs du produit K. D.

TABLEAU 7. — Doses de carbone injectées au Cobaye et au Lapin et index phagocytaires *K* correspondant à leur vitesse d'épuration.

Cobaye			Lapin		
Dose injectée en mg/100 g de poids corporel	K	K.D.	Dose injectée en mg/100 g de poids corporel	K	K.D.
3	0,055	0,165	2	0,030	0,060
5	0,035	0,175	4	0,014	0,056
8	0,023	0,184	8	0,008	0,064
16	0,010	0,160			
		Moyenne : 0,170			Moyenne : 0,062

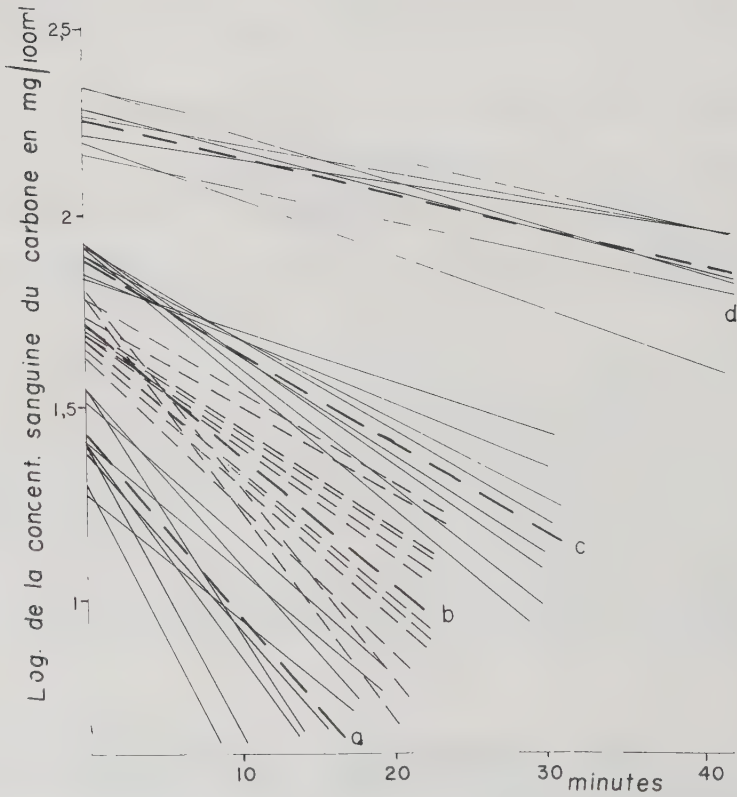


FIG. 18. — Cinétique de l'épuration sanguine des particules de carbone chez le Cobaye en coordonnées semi-logarithmiques. Les doses sont les suivantes (en mg/100) : a) 3 ; b) 5 ; c) 8 ; d) 16.

Chaque droite représente une épuration chez un animal. Les droites en traits forts et hachurés joignent les moyennes des points expérimentaux à un temps donné.

Les courbes d'épuration sanguine du carbone suivent les mêmes modalités chez le Cobaye et le Lapin que chez le Rat et la Souris. Nous pouvons donc exprimer la cinétique de l'épuration sanguine du carbone par la même formule générale précédemment décrite :

$$-\frac{dc}{dt} = \text{cte} \left(1 - \frac{P}{C_0}\right)$$

où P est la quantité de carbone déjà épurée du sang au temps t et C_0 la con-

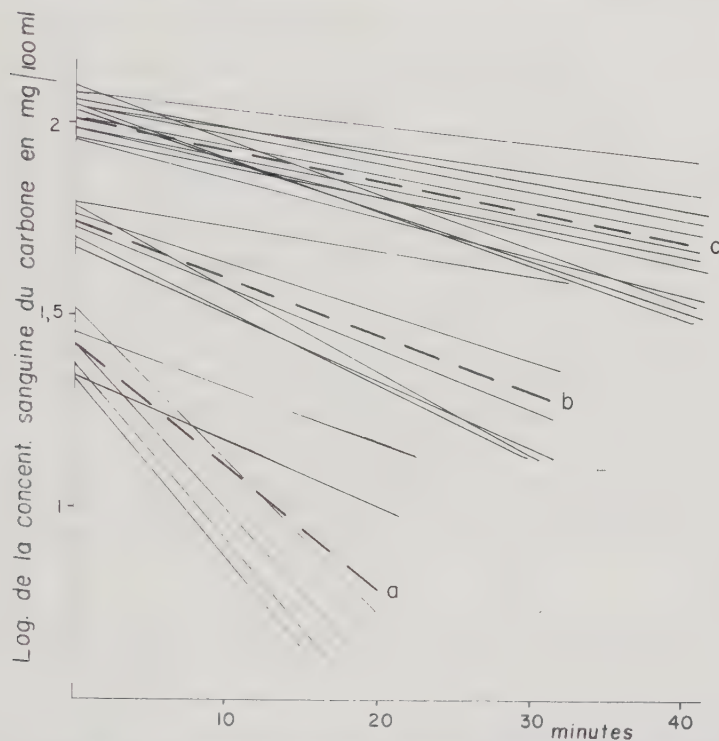


FIG. 19. — Cinétique de l'épuration sanguine des particules de carbone chez le Lapin en coordonnées semi-logarithmiques. Les doses sont les suivantes (en mg/100 g) : a) 2 ; b) 4 ; c) 8.

Chaque droite représente une épuration chez un animal. Les droites en traits forts et hachurés joignent les moyennes des points expérimentaux à un temps donné.

centration sanguine initiale en carbone (HALPERN et coll., 1954 ; STIFFEL et coll., 1954).

La constante de cette équation qui exprime la vitesse maximum à laquelle disparaîtraient les particules injectées du sang est égale à

0,04 chez le Cobaye
0,019 chez le Lapin.

Nous verrons par la suite, quand nous comparerons les vitesses d'épuration sanguine du carbone chez les différentes espèces animales, les conclusions que l'on peut tirer de ces chiffres.

2^o ÉTUDE DE L'ACCUMULATION DU CARBONE DANS LE FOIE ET LA RATE
DU COBAYE ET DU LAPIN.

Nous avons effectué le dosage du carbone dans le foie et la rate de cobayes qui ont reçu les doses de 5 et 8 mg de carbone pour 100 g de poids corporel, après la disparition totale du carbone dans le sang, — de même dans les organes de lapins qui ont reçu une dose de 8 mg de carbone pour 100 g de poids corporel. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 8.

TABLEAU 8. — *Distribution du carbone dans le foie et la rate du Lapin et du Cobaye, après une injection intraveineuse d'une suspension de particules de carbone.*

Espèce animale	Dose injectée en mg /100 g de poids corporel	Quantité de carbone trouvée en mg /g d'organe frais		Pourcentage de la quantité retrouvée par rapport à la quantité injectée
		Foie 3,8 g /100 g	Rate 0,2 g /100 g	
Cobaye	5	1,14	0,84	90 p. 100
	8	1,7	1,37	84 p. 100
Lapin	8	Foie 3,87 g /100 g	Rate 0,05 g /100 g	
		1,63	13,5	88 p. 100

CHAPITRE V

ANALYSE ET CONFRONTATION DES RÉSULTATS

Les résultats des recherches expérimentales que nous venons d'exposer montrent qu'il est possible d'obtenir une mesure quantitative de l'activité phagocytaire des cellules du S.R.E. en suivant le sort d'une suspension colloïdale appropriée injectée par voie veineuse à l'animal à condition que celle-ci soit fixée sélectivement dans ces cellules.

Nous avons montré que les lois qui gouvernent la cinétique de la phagocytose pour ces cellules étaient les mêmes pour des substances de natures très diverses, telles que le carbone, le saccharate d'oxyde de fer et les globules rouges hétérologues, dont l'éventail de taille va de 25 Å à 10 μ .

Nos résultats se trouvent en accord avec les observations d'autres auteurs qui ont tenté d'aborder ces problèmes avec des méthodes similaires.

DOBSON, JONES, seuls ou avec divers collaborateurs (1949, 1952, 1953) ont entrepris une série de travaux sur le pouvoir phagocytaire des cellules du S.R.E. soit avec des suspensions de phosphate de chrome colloïdal et radioactif, soit avec des suspensions colloïdales contenant du zirconium ou de l'yttrium radioactifs. Ces colloïdes étaient préparés par la méthode de GORMAN (1949).

Ils ont observé que ces colloïdes injectés à plusieurs espèces animales (Souris, Lapin et Chien) s'accumulaient presque totalement dans le foie et dans la rate où ils pouvaient séjourner plusieurs semaines. Des mesures de la vitesse d'épuration sanguine des particules injectées ont montré que l'élimination suivait une fonction exponentielle du temps dans les premières minutes. Dans leurs essais, ces auteurs observaient qu'il se produisait par la suite un ralentissement dans la vitesse de l'épuration en laissant persister dans le sang circulant une quantité résiduelle presque constante. Ils ont expliqué ce comportement par le manque d'homogénéité du produit injecté quant à la taille des particules. En effet, ils ont remarqué que des fractions du produit à taille micellaire petite (1 μ) étaient éliminées dans un temps relativement plus long que des fractions de taille de 5 à 10 μ .

GABRIELI (1951, 1952) a étudié la vitesse de disparition et la distribution dans le S.R.E. d'une suspension de phosphate de chrome marquée au ^{32}P . Il a confirmé que l'épuration sanguine se faisait suivant une fonction exponentielle de la concentration sanguine par rapport au temps.

La distribution du phosphate de chrome dans les organes variait suivant la taille des particules de la suspension employée. Pour les particules les plus fines (1 μ), cet auteur retrouve 50 p. 100 de la quantité injectée dans le foie, 3,5 p. 100 dans la rate et 0,33 p. 100 dans les poumons, tandis que pour des

particules de taille plus élevée (2 à 4 μ), il ne retrouve que 27 p. 100 de la quantité injectée dans le foie, 3,5 p. 100 dans la rate et 11,5 p. 100 dans le poumon. Le reste du phosphate de chrome est fixé par d'autres organes, car après hydrolyse de l'organisme entier, la quantité de phosphate de chrome retrouvée se monte à 88 p. 100.

D'autres auteurs, SHEPPARD et coll. (1947, 1951), ZILVERSMIT, BOYD et BRUCER (1952) ont utilisé pour des expériences analogues une suspension d'or colloïdal radioactif. Ce produit injecté par voie veineuse chez le Chien est éliminé initialement suivant une fonction exponentielle de la concentration par rapport au temps, puis la vitesse d'élimination décroît jusqu'à des valeurs constantes de radioactivité sanguine. Ces valeurs résiduelles seraient dues, d'après ces auteurs, à la fixation d'une certaine quantité d'or sur les leucocytes. Pour ce produit également, la vitesse de fixation est en relation directe avec la taille des particules. Cependant, le foie et la rate fixent entre 80 et 90 p. 100 de l'or colloïdal injecté indépendamment de la taille de ces particules.

BARROW, TULLIS et CHAMBERS (1951), toujours en injectant de l'or colloïdal radioactif, ont observé une élimination exponentielle chez le Lapin mais avec de grandes variations de l'hémicrèse d'un animal à l'autre.

De même, BARKA, POSALAKY et KERTESZ (1952) ont obtenu des résultats identiques en injectant un sel de plomb colloïdal et radioactif.

Récemment FRIMMER (1953) a proposé un test d'exploration de l'activité du système réticulo-endothélial en injectant une solution colloïdale de polymétaphosphate de Na et K marquée avec ^{32}P . Cette substance, injectée dans la veine chez le Chien, est éliminée du sang suivant une fonction exponentielle du temps pour des doses allant jusqu'à 0,5 mg/kg. L'hémicrèse est d'environ 40 minutes avec des variations importantes d'un animal à l'autre, mais est sensiblement constante chez un même chien. De même, chez un même animal, l'hémicrèse est proportionnelle à la dose injectée.

MIESCHER (1956) a étudié la cinétique de l'épuration sanguine de globules rouges de Cobaye vieilliss et marqués au chrome radioactif chez les mêmes cobayes dont il avait prélevé le sang. Cette cinétique suit aussi une fonction exponentielle. De même la vitesse d'épuration sanguine est proportionnelle à la dose d'hématies injectée.

Il faut cependant souligner que si l'on injecte un nombre de particules très faible, susceptibles d'être éliminées dans un temps très court, on s'approcherait d'une épuration sanguine totale des particules au cours d'un seul passage du sang à travers le foie. Dans ce cas, toutes les cellules phagocytaires ne participent pas à la phagocytose. La preuve en est fournie par le fait que les auteurs ayant injecté des quantités très faibles de phosphate de chrome, éliminées très rapidement (hémicrèse de l'ordre de 30 secondes chez la Souris) n'ont pas observé de rapport entre la dose injectée et le temps d'hémicrèse (DOBSON et JONES, 1952).

Des historadiographies (GABRIELI et GUTLER, 1954) faites sur des coupes de foie ont montré que le produit injecté est fixé seulement par les macrophages se trouvant à la périphérie du lobule hépatique, qui sont les premiers touchés par le sang portal. Dans ce cas, l'étude de l'épuration des particules

au lieu de mesurer l'activité phagocytaire des cellules du S.R.E. ne donne qu'une mesure du flot sanguin passant à travers le foie et est limitée par ce seul facteur.

On comprend aisément que, dans ces conditions, il ne peut pas exister de relation entre la dose du produit injecté et sa vitesse d'élimination sanguine. Il est essentiel pour une étude fonctionnelle de l'activité phagocytaire des cellules du S.R.E. d'employer des doses de colloïdes telles que la relation fondamentale existant entre la vitesse d'élimination et la dose de colloïde soit respectée.

Ainsi, il est possible de comparer le pouvoir phagocytaire des cellules du S.R.E. pour différents colloïdes ou bien l'activité phagocytaire du S.R.E. de différentes espèces animales à l'égard du même colloïde.

Nous avons montré précédemment que la cinétique de l'épuration sanguine des particules de carbone est soumise à des lois identiques pour les quatre espèces animales étudiées : Souris, Rat, Cobaye et Lapin. Nous constatons que pour une dose donnée, la vitesse de l'épuration sanguine, mesurée par l'index phagocytaire K décroît quand la taille de l'animal augmente. Par contre, l'index phagocytaire corrigé α qui mesure l'activité du S.R.E. par gramme d'organe varie peu d'une espèce animale à l'autre.

Dans le tableau 9, nous avons indiqué les index phagocytaires K et les index phagocytaires corrigés α pour la dose de 8 mg de carbone pour 100 grammes de poids corporel ainsi que le poids relatif des organes P_c/P_o .

TABLEAU 9. — Index phagocytaires K et α pour la dose de 8 mg de carbone pour 100 g de poids corporel, ainsi que rapport P_c/P_o , chez les quatre espèces animales étudiées.

Espèce animale	Index phagocytaire K	Index phagocytaire corrigé α	P_c/P_o
Souris	0,045	5,7	16
Rat	0,026	6	20
Cobaye	0,021	6,9	25
Lapin.....	0,008	5,4	27

Nous remarquons en effet une grande variation entre les index phagocytaires K dont les extrêmes sont 0,045 et 0,008 tandis que les index phagocytaires corrigés α sont assez voisins, s'échelonnant de 5,4 à 6,9. Les différences d'activité phagocytaire observées chez ces diverses espèces animales s'expliquent par les variations du poids relatif du foie et de la rate. L'activité phagocytaire intrinsèque du tissu hépato-splénique semble peu varier d'une espèce animale à l'autre.

Ces différences observées dans les vitesses d'épuration d'une même dose de carbone peuvent expliquer aussi les différences trouvées dans la quantité de carbone accumulée dans le foie et la rate chez ces espèces animales. En effet, on retrouve sensiblement la même distribution par gramme d'organe de carbone pour la dose de 8 mg pour 100 g de poids corporel chez le Cobaye et chez le Rat.

On trouve, en mg de carbone par g :

dans le foie 1,6 chez le Rat,

et 1,7 chez le Cobaye,

et dans la rate, 0,75 chez le Rat,

et 1,37 chez le Cobaye.

Nous venons de voir (tableau 9) que les index phagocytaires K sont très voisins pour cette dose chez ces deux espèces animales. Ils sont, en effet, de :

0,021 pour le Cobaye et 0,026 pour le Rat.

Par contre, pour la même dose de carbone chez le Lapin on en retrouve 1,63 mg par g d'organe frais dans le foie et 13,5 mg par g dans la rate. La vitesse d'élimination du carbone chez le Lapin est beaucoup plus lente que chez le Rat ou le Cobaye, son index phagocytaire K n'étant que de 0,008. Le carbone injecté reste plus longtemps dans la circulation, ce qui permet à la rate dont le pouvoir phagocytaire intrinsèque est plus grand et compte tenu de la circulation particulière de cet organe, d'accumuler dans ses cellules une plus grande quantité de carbone.

CHAPITRE VI

ÉTUDE DE LA PHAGOCYTOSE SIMULTANÉE DES DIVERS COLLOIDES UTILISÉS

En comparant les vitesses d'élimination des particules de carbone et de saccharate d'oxyde de fer chez le Rat, on constate que les cellules du S.R.E. phagocytent dans un temps sensiblement égal 1 mg de fer et 10 mg de carbone pour 100 g de poids corporel.

Nous nous sommes demandé si l'on pouvait attacher une signification à cette différence numérique et s'il existait un dénominateur commun qui permettrait d'expliquer ce fait. Nous avançons l'hypothèse qui suit, sans en avoir de confirmation expérimentale, pour tenter d'expliquer cette différence.

Ainsi que nous l'avons dit plus haut, la particule de saccharate d'oxyde de fer mesurant 25 Å est environ 10 fois plus petite que celle du carbone. On peut admettre que si l'on avait affaire à des produits de même densité, une quantité donnée de saccharate de fer et une quantité dix fois plus grande de carbone présenteraient des surfaces totales de particules égales. Or, il est remarquable de noter que l'élimination sanguine de ces deux produits se fait justement suivant le même rapport. Il n'est donc pas interdit d'admettre que la surface totale des particules à laquelle est proportionnelle l'énergie superficielle soit un facteur important, déterminant la vitesse de la phagocytose.

Pour comparer sur d'autres points ces deux substances, nous avons étudié chez quelques rats la phagocytose simultanée de ces deux produits par les cellules du S.R.E.

Nous avons injecté à 4 rats la dose de 8 mg de carbone et de 1 mg de fer pour 100 g de poids corporel l'un immédiatement après l'autre. On a constaté que la présence des particules de saccharate d'oxyde de fer dans la circulation influençait la disparition des particules de carbone d'une façon très nette. L'index phagocytaire K observé dans ces circonstances pour l'élimination du carbone est égale à la moitié de celui que l'on trouve en l'absence de saccharate d'oxyde de fer (fig. 20). En revanche, la présence de particules de carbone dans la circulation a un retentissement plus faible sur la phagocytose des particules de saccharate d'oxyde de fer comme en témoigne la fig. 20.

Il faut souligner que, pour que la comparaison soit valable, il faut tenir compte des doses respectives des deux colloïdes et étudier leurs effets réciproques. C'est ce que nous avons fait dans toutes nos expériences. Lorsqu'on opère de la sorte, on peut conclure que les cellules réticulo-endothéliales semblent phagocyter les particules de saccharate d'oxyde de fer de préférence à celles de carbone lorsque les deux substances sont offertes simultanément à la phagocytose. Ces faits ont été soumis à la vérification par une

autre technique si l'on injecte en cours d'élimination d'une dose de 8 mg ou de 16 mg de carbone pour 100 g de poids corporel une dose de 2,5 mg de saccharate d'oxyde de fer pour 100 g de poids corporel, on observe que l'injection du fer modifie la cinétique de la phagocytose des particules de carbone de façon très évidente (fig. 21). On peut mesurer cet effet en calculant l'index phagocytaire K avant et après l'injection du deuxième colloïde. Dans le tableau 10, nous présentons les valeurs de K obtenues pour l'élimination

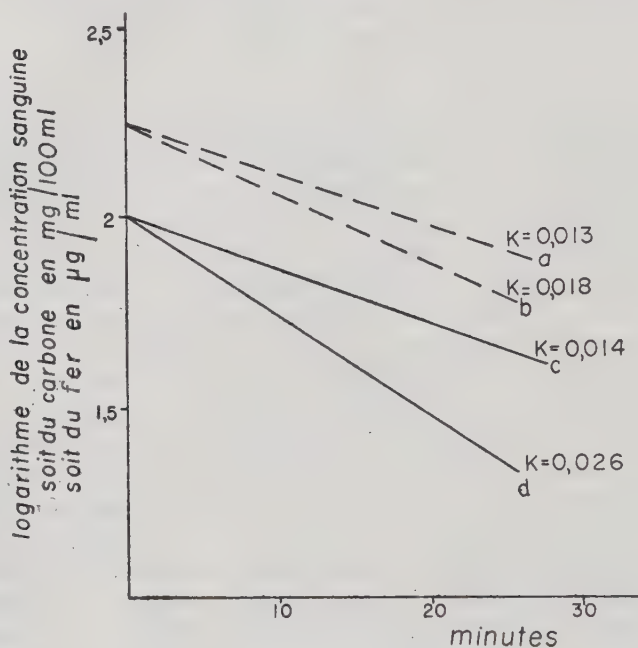


FIG. 20. — Effet de l'injection concomitante de 1 mg de saccharate d'oxyde de fer pour 100 g et de 8 mg de carbone pour 100 g sur l'épuration sanguine de ces deux substances :
 - - - - - Épuration du saccharate d'oxyde de fer.

- a) Rats auxquels l'on a injecté le carbone et le saccharate d'oxyde de fer ;
- b) Rats témoins.
- — — — — Épuration du carbone.
- c) Rats auxquels l'on a injecté le saccharate d'oxyde de fer et le carbone ;
- d) Rats témoins.

sanguine des doses de 8 mg et 16 mg de carbone avant et après l'injection d'une dose de 2,5 mg de saccharate d'oxyde de fer pour 100 g de poids corporel.

Lorsqu'on procède à l'injection de ces deux colloïdes en sens inverse, c'est-à-dire en injectant le carbone en cours d'élimination du saccharate de fer, le résultat dépend essentiellement de la dose de saccharate de fer injectée. Pour une dose de saccharate d'oxyde de fer élevée (2,5 mg par 100 g de poids corporel), l'injection de carbone ne modifie pas la vitesse de l'épuration du premier colloïde. Pour une dose plus faible, il existe un phénomène de compétition ainsi que le montre nettement la fig. 22.

Existe-t-il un phénomène de phagocytose compétitive entre les particules de carbone et les globules rouges de Pigeon, tel que nous l'avons observé dans

le cas des particules de saccharate d'oxyde de fer et de carbone ? La photo 1 montre que les cellules de Kupffer phagocytent à la fois les particules de carbone et les globules rouges de Pigeon.

TABLEAU 10.

1. Effet d'une injection de 2,5 mg de saccharate d'oxyde de fer par 100 g de poids corporel pendant l'élimination d'une dose de 16 mg de carbone pour 100 g de poids corporel.	
K avant l'injection du fer	K après l'injection du fer
0,013	0,006
0,023	0,007
0,010	0,006
Moyenne : 0,015	Moyenne : 0,006
2. Effet d'une injection de 2,5 mg de saccharate d'oxyde de fer pour 100 g de poids corporel pendant l'élimination d'une dose de 8 mg de carbone pour 100 g de poids corporel.	
K avant l'injection du fer	K après l'injection du fer
0,023	0,008
0,072	0,013
0,056	0,025
0,058	0,006
0,033	0,008
Moyenne : 0,048	Moyenne : 0,012

Nous avons injecté à un groupe de souris soit la dose de 1 milliard, soit la dose de 1 / 2 milliard de globules rouges de Pigeon pour 100 g de poids corporel. Nous avons établi l'index phagocytaire K durant les premières minutes de l'épuration, puis à la 11^e minute, dans le cas de la dose de 1 / 2 milliard de globules et à la 21^e minute dans le cas de la dose de 1 milliard de globules, nous avons injecté la dose de 16 mg de carbone pour 100 g de poids corporel et nous avons établi la valeur de l'index K à partir de ce moment, toujours pour la phagocytose des globules rouges de Pigeon.

Les résultats sont rapportés dans la fig. 23 sous forme de la moyenne des courbes expérimentales (4 expériences dans le premier cas et 5 dans le second).

L'injection de 16 mg de carbone pour 100 g de poids corporel pendant l'élimination sanguine de 1 / 2 ou 1 milliard de globules rouges de Pigeon

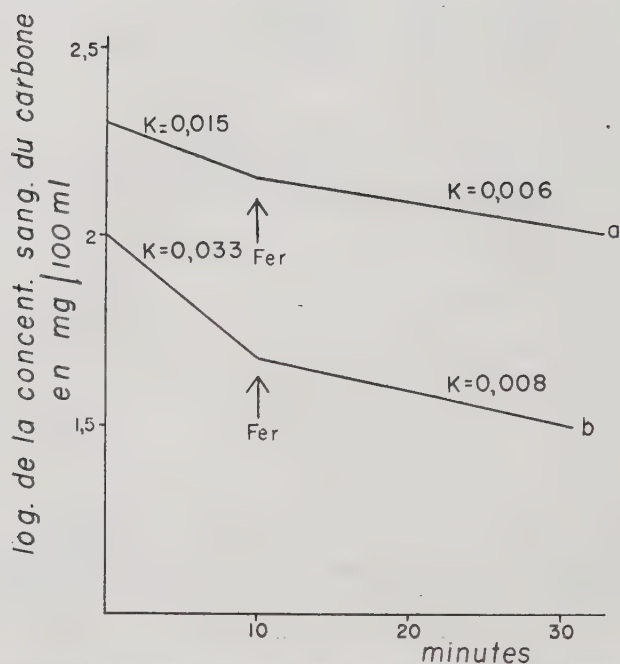


FIG. 21. — Effet de l'injection de 2,5 mg de saccharate d'oxyde de fer pour 100 g au cours de l'épuration des doses de 8 mg et 16 mg de carbone pour 100 g.
a) Dose de 16 mg de carbone pour 100 g ; b) Dose de 8 mg de carbone pour 100 g.

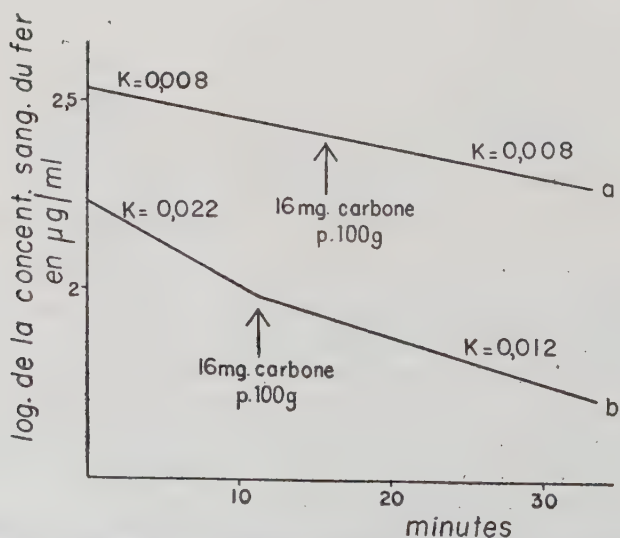


FIG. 22. — Effet de l'injection de 16 mg de carbone pour 100 g en cours d'épuration soit d'une dose de 2,5 mg de saccharate d'oxyde de fer pour 100 g, soit d'une dose de 1 mg de ce même produit pour 100 g.
a) Cinétique de l'épuration d'une dose de 2,5 mg de saccharate d'oxyde de fer pour 100 g ;
b) Cinétique de l'épuration d'une dose de 1 mg de saccharate d'oxyde de fer pour 100 g.

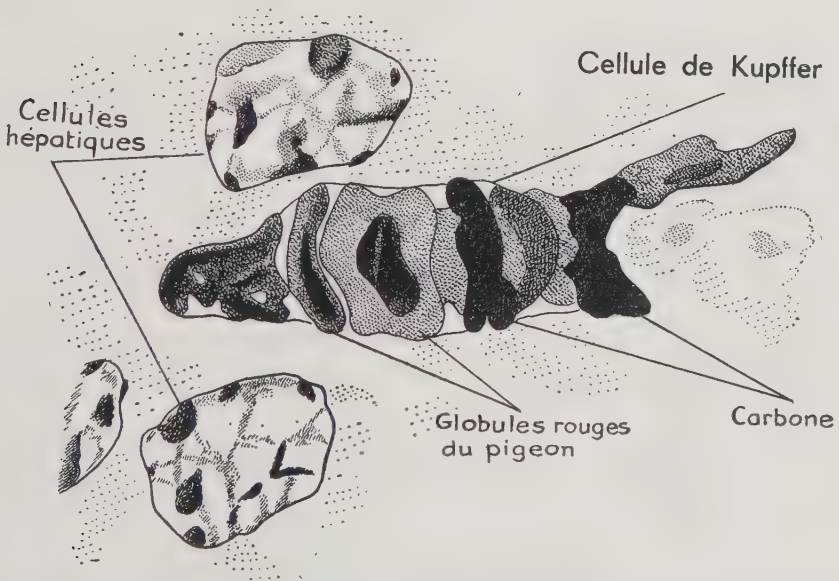
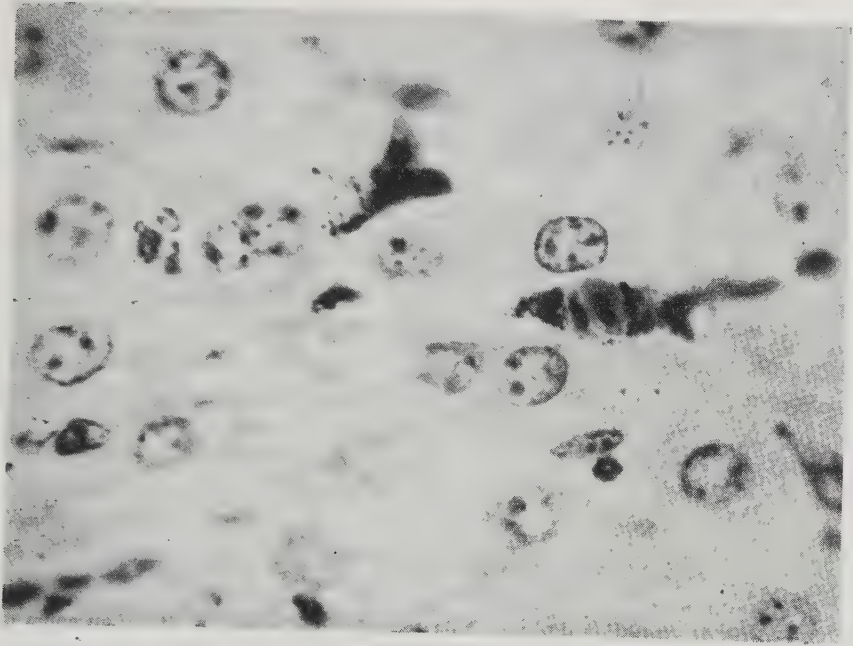


PHOTO 1. — Foie de souris ayant reçu 2 milliards de globules rouges de Pigeon/100g et 16 mg de Carbone/100 g et sacrifiée 2 heures après l'injection. On voit les cellules de Kupffer ayant phagocyté des globules rouges de Pigeon et du Carbone. Grossissement : $\times 1.250$.

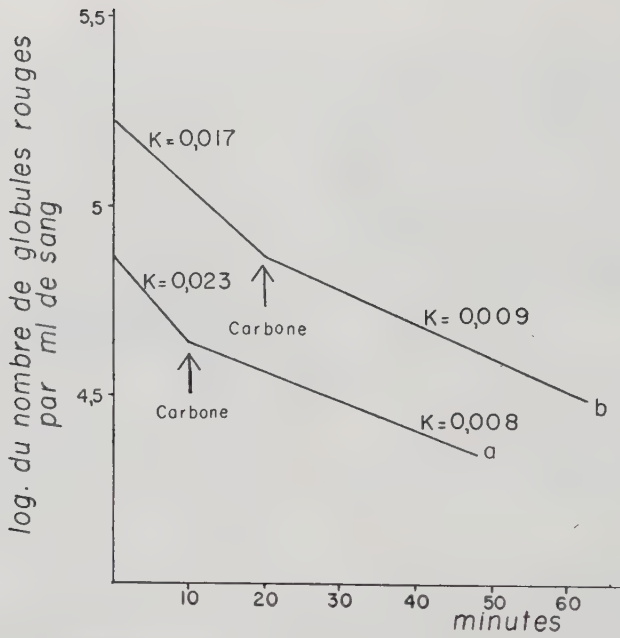


FIG. 23. — Effet de l'injection d'une dose de 16 mg de carbone pour 100 g au cours de l'épuration d'une dose, a) soit d'un demi-milliard, b) soit d'un milliard de globules rouges de Pigeon (les flèches indiquent le moment de l'injection du carbone).

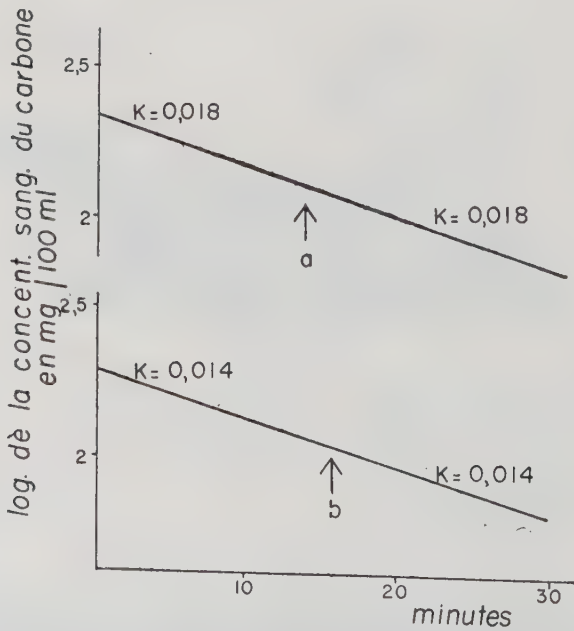


FIG. 24. — Effet de l'injection de globules rouges de Pigeon sur la cinétique de l'épuration d'une dose de 16 mg de carbone pour 100 g chez la Souris.
a) Injection de 2 milliards de globules rouges de Pigeon ; b) Injection d'un demi-milliard de globules rouges de Pigeon.

ralentit considérablement la vitesse de cette phagocytose. Cet effet est plus important pour la dose de 1/2 milliard que pour celle de 1 milliard.

On peut conclure de cette expérience que les particules de carbone exercent un effet compétitif à l'égard de la phagocytose des hématies de Pigeon chez la Souris. Pour vérifier cette observation, nous avons effectué la contre-épreuve en étudiant l'effet de l'injection de 1/2 ou 2 milliards de globules rouges de Pigeon pour 100 g de poids corporel au cours de l'épuration d'une dose de carbone de 16 mg pour 100 g de poids corporel.

Les résultats de cette expérience sont rapportés dans la fig. 24 comme moyenne de 6 expériences dans chaque cas. Il en ressort que l'injection d'une dose faible ou importante de globules rouges de Pigeon n'a pas d'effet ralentisseur sur la phagocytose des particules de carbone. Ces faits confirment d'une façon éloquente la prise préférentielle des particules de carbone à celle des hématies de Pigeon chez la Souris.

A quoi tient cette échelle de préférence de la cellule pour la phagocytose de particules diverses qu'on peut ranger dans l'ordre décroissant : saccharate d'oxyde de fer, carbone et globules rouges de Pigeon ?

La première idée qui vient à l'esprit est la différence de taille particulière de ces substances et de leur charge superficielle. Il semble que les particules plus petites sont phagocytées de préférence à celles qui sont plus grandes. Il faut cependant considérer également la charge superficielle totale, mais à présent nous ne disposons pas de données qui nous permettent de conclure sur cette question.

CHAPITRE VII

COMPARAISON DES DIFFÉRENTES SUBSTANCES UTILISÉES POUR L'ÉTUDE DE L'ACTIVITÉ PHAGOCYTAIRE DES CELLULES DU S.R.E.

Des trois suspensions que nous avons employées, la suspension de carbone répond seule exactement aux critères que nous avons posés au début de ce travail. De plus, la méthode de dosage du carbone, soit dans le sang, soit dans les organes, est celle dont la technique est la plus aisée, la précision des résultats la plus grande ; elle l'emporte aussi par sa simplicité.

Le seul inconvénient de l'emploi de la suspension de carbone est que le carbone n'est jamais métabolisé dans les cellules. Les expériences que nous avons faites nous ont permis de retrouver intégralement les mêmes quantités dans le foie et la rate si l'on tue l'animal six mois après l'injection du produit au lieu de le sacrifier immédiatement après l'épuration complète du sang. Bien qu'on ne puisse pas déceler d'altération de fonctions chez ces animaux qui se sont développés et ont grossi comme les témoins, la présence de carbone jusqu'à la mort de l'animal pourrait présenter des inconvénients. Nous devons souligner à ce sujet que si la quantité de carbone dans le foie ne varie pas dans les mois qui suivent l'injection, sa distribution dans le tissu hépatique change notablement. Déjà, dès le 12^e jour (chez le Rat), on observe une migration du carbone vers les espaces périportaux où on le trouve concentré en petits amas un mois après l'injection. On ne saurait dire par l'étude des coupes histologiques s'il s'agit d'une migration de cellules vivantes ou si les cellules mortes sont venues déposer leur carbone dans cet endroit. Le parenchyme du lobule hépatique reste parfaitement libre de tout carbone. Par contre le fer, de même que les hématies de Pigeon sont métabolisés et si l'on attend un temps suffisant il n'en demeure aucune trace dans les organes qui les ont phagocytés.

La technique utilisant la saccharate d'oxyde de fer, quoique précise, est d'un maniement plus délicat puisqu'elle requiert l'analyse de quantités très faibles de fer. Elle présente des désavantages lorsqu'il s'agit de récupération du produit injecté dans les organes puisque, dans ceux-ci, il existe toujours du fer et qu'on ajoute ainsi une erreur supplémentaire, bien que ce taux soit à peu près constant. Cependant, à ces petites différences près, le saccharate d'oxyde de fer peut être utilisé comme le carbone à l'étude de l'activité phagocytaire du S.R.E. chez diverses espèces animales.

Nous avons en outre injecté du saccharate d'oxyde de fer à l'Homme dans le but d'étudier la fonction phagocytaire des cellules du S.R.E. Nous avons

injecté la dose de 1 mg de fer par kg de poids corporel dans un des bras et les prélèvements ont été effectués à l'autre bras. Le dosage du fer a été effectué directement sur le sérum sans dilution. Nous avons observé que chez l'Homme normal également, l'élimination sanguine du saccharate d'oxyde de fer suit une fonction exponentielle du temps (fig. 25). L'épuration sanguine de cette dose est complète en deux heures environ. Dans le tableau 11, nous rapportons les valeurs expérimentales de l'index phagocytaire K chez 5 sujets normaux.

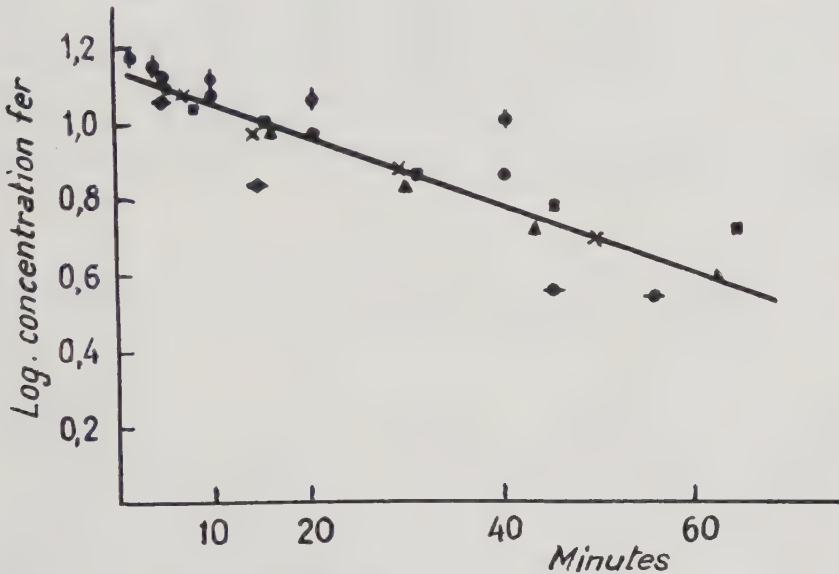


FIG. 25. — Cinétique de l'épuration sanguine du Saccharate d'oxyde de fer chez l'Homme normal pour la dose de 1 mg de fer élément par kg. Les points représentent les résultats individuels obtenus chez 5 sujets normaux. La courbe moyenne a été tracée.

TABEAU 11. — Valeurs de l'index phagocytaire K pour la dose de 1 mg de saccharate par kg de poids corporel chez l'Homme normal.

Index phagocytaire K	
	0,007
	0,009
	0,009
	0,0065
	0,0085
Moyenne :	0,008

L'utilisation des globules rouges de Pigeon dans l'étude de l'activité phagocytaire des cellules du S.R.E. présente par rapport aux deux substances précédentes quelques avantages et de nombreux inconvénients.

L'avantage le plus intéressant, c'est que l'on peut tirer de l'étude entreprise avec cette substance certaines observations qu'il serait impossible de faire avec le carbone ou le saccharate d'oxyde de fer : observation due à la taille du produit et également à l'effet de l'antigénécité et des anticorps spécifiques sur la fonction phagocytaire.

Les inconvénients sont les suivants : l'emploi des hématies hétérologues ne s'applique qu'à des cas particuliers, fort limités, d'espèce animale qui ne possède pas d'anticorps spontanés contre les globules injectés ; les erreurs possibles dans la numération des globules rouges de Pigeon dans les cellules de MALASSEZ sont toujours bien plus considérables que les erreurs commises sur les valeurs obtenues par les méthodes photométriques ou chimiques par lesquelles le carbone et le fer sont dosés. De plus, à moins que l'on n'emploie des méthodes de marquage aux isotopes radioactifs, l'emploi des globules rouges présente la lacune de ne pas permettre la détermination du produit phagocyté dans les divers tissus.

DEUXIÈME PARTIE

FACTEURS PHYSIOLOGIQUES QUI INFLUENCENT L'ACTIVITÉ PHAGOCYTAIRE DU S. R. E.

CHAPITRE I

PHÉNOMÈNE DE SATURATION DU S.R.E. ET PROBLÈME DE SON « BLOCAGE ».

1^o MISE EN ÉVIDENCE D'UNE SATURATION DE L'ACTIVITÉ PHAGOCYTAIRE DU S.R.E. APRÈS UNE INJECTION UNIQUE DE SUBSTANCES PARTICULAIRES.

De nombreux auteurs ont montré que l'injection préalable d'une substance colloïdale ralentirait l'épuration sanguine des colloïdes injectés par la suite.

GABRIELI et HOLMGREN (1952) ont observé que l'injection préalable de fer colloïdal provoquait un ralentissement dans l'épuration du phosphate de chrome injecté ultérieurement, ce ralentissement étant proportionnel à la dose de fer injectée. Après une dose de 50 mg de fer colloïdal par kg, injectée au Rat, le maximum d'inhibition s'observe après 6 heures ; le retour à une élimination normale du phosphate de chrome s'amorce au bout de 48 heures et ce n'est qu'après 7 jours que l'activité redevient normale.

BARROW, TULLIS et CHAMBERS (1951) ont indiqué que l'injection intraveineuse d'une suspension de dioxyde de Thorium 18 heures auparavant augmente considérablement le temps d'hémicrèse de l'élimination de l'or colloïdal radioactif.

DOBSON, JONES et coll. (1953) ont étudié l'activité phagocytaire du S.R.E. en administrant le même colloïde à des intervalles appropriés. Ils ont montré que dans ce cas aussi il y avait un ralentissement dans la vitesse de l'épuration sanguine de la 2^e dose.

L'injection préalable d'une suspension de carbone ralentit la cinétique de l'épuration sanguine du polymétaphosphate de Sodium et Potassium (FRIMMER, 1953).

Nous avons montré, dans les chapitres précédents, que, d'une part, l'injection d'une dose de 8 mg de carbone pour 100 g de poids corporel chez le Rat ralentissait l'épuration sanguine d'une 2^e dose identique de la même substance et que, d'autre part, chez la Souris, l'injection préalable d'une dose

convenable de globules rouges de Pigeon diminuait la vélocité de la phagocytose d'une seconde dose des mêmes globules.

Pour pouvoir comparer l'effet de saturation des différentes suspensions utilisées nous avons testé l'activité phagocytaire du S.R.E. du Rat 4 heures après une injection soit de 8 mg soit de 16 mg de carbone pour 100 g de poids corporel et 8 heures après une injection de 48 mg de carbone pour 100 g de poids corporel, ainsi que 4 heures après une dose de 2,5 mg de saccharate d'oxyde de fer pour 100 g de poids corporel. Ces différents délais après la dose saturante permettent la fixation totale du colloïde injecté dans les cellules du S.R.E. L'activité fonctionnelle du S.R.E. est étudiée en établissant la cinétique de la phagocytose d'une dose de 8 mg de carbone pour 100 g de poids corporel. Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau 12.

TABLEAU 12. — *Effet d'une dose saturante soit de carbone soit de saccharate d'oxyde de fer sur la cinétique de la phagocytose d'une dose exploratrice de 8 mg de carbone pour 100 g de poids corporel injectée 4 heures après, chez le Rat.*

Substance saturante			Index de la cinétique de la phagocytose de la substance exploratrice			
Nature	Dose en mg/100 g	Nombre de rats		K	P _c /P _o	α
Carbone	8	6		0,019	22,1	5,9
	16	5		0,013	22	5,2
	48	5		0,010	21	4,6
			Témoins	0,023	21	6
Saccharate d'oxyde de fer	2,5	4		0,020	19,4	5,2
				0,032	18,8	5,9
			Témoins			

Si l'on compare l'effet de saturation que les particules de carbone et de saccharate d'oxyde de fer sont susceptibles de provoquer chez le Rat, il apparaît que des effets presque analogues sont obtenus quatre heures après l'injection soit de la dose de 16 mg de carbone pour 100 g, soit de 2,5 mg de saccharate d'oxyde de fer pour 100 g. Les index phagocytaires corrigés α sont les mêmes pour la dose exploratrice dans ces deux cas. Ces doses de ces deux substances injectées à des Rats normaux ont des index phagocytaires du même ordre. On voit, par conséquent, qu'il existe encore une fois une relation entre la saturation et l'index phagocytaire. Cette comparaison peut nous permettre également de mieux comprendre le mécanisme de saturation. Il semblerait, d'après ces résultats, que l'effet de saturation que l'on observe après la phagocytose d'un colloïde par les cellules du S.R.E. dépende de l'acte phagocytaire lui-même plutôt que de l'espace occupé dans les cellules par le colloïde phagocyté, comme le laissaient penser les études histologiques. On peut également se demander, comme nous l'avons fait tout à l'heure en comparant l'activité phagocytaire du Rat envers le fer et le carbone, si la

saturation n'est pas elle-même également fonction de la surface totale du colloïde absorbé.

De même, nous avons comparé l'effet de saturation des globules rouges de Pigeon sur la phagocytose ultérieure des particules de carbone et inversement celui du carbone sur la prise des hématies de Pigeon.

Nous avons injecté à des souris la dose de 32 mg de carbone pour 100 g de poids corporel, puis 4 heures après, lorsqu'il est assuré que le S.R.E. de ces animaux est saturé envers la phagocytose d'une nouvelle dose de carbone, nous avons injecté une dose de 1 milliard de globules rouges de Pigeon pour 100 g de poids corporel et suivi la cinétique de l'épuration de cette dose d'hématies. Dans le tableau 13, nous présentons les valeurs de K et α obtenues chez les 5 souris traitées, ainsi que les valeurs moyennes observées chez les témoins ayant reçu la même dose de globules rouges. L'effet bloquant du carbone sur la phagocytose ultérieure des globules rouges de Pigeon ressort très nettement de ces expériences.

TABLEAU 13. — *Effet d'une injection de 32 mg de carbone pour 100 g de poids corporel sur la cinétique de la phagocytose ultérieure d'une dose de 1 milliard de globules rouges de Pigeon pour 100 g de poids corporel chez la Souris.*

K	Pc /Po	α
0,013	11,4	2,65
0,005	18,9	3,2
0,010	15,5	3,35
0,004	15,2	2,4
	Moyenne : 15,2	Moyenne : 2,9

à comparer avec les index de la cinétique de l'épuration sanguine de la dose de 1 milliard de globules pour 100 g de poids corporel : K = 0,016 — α = 3,8 pour un rapport Pc /Po = 15.

Pour l'expérience inverse nous avons injecté soit 1 milliard soit 2 milliards d'hématies de Pigeon pour 100 g de poids corporel puis, 4 heures après, 16 mg de carbone pour 100 g et nous avons établi pour chaque animal la courbe d'épuration du carbone.

Dans le tableau 14, nous présentons les valeurs de l'index K et de l'index α obtenues chez ces souris. On voit que si la dose de 1 milliard de globules rouges ne met pas en évidence d'effet de saturation notable, si l'on en juge par la vitesse de l'élimination ultérieure du carbone, la dose de 2 milliards de globules rouges détermine dans les cellules du S.R.E. un effet saturant très net à l'égard de cette substance.

Il ressort de l'ensemble de ces résultats que la phagocytose par les cellules réticulo-endothéliales d'un colloïde, quelle que soit sa nature, peut exercer dans des conditions déterminées un effet inhibiteur sur l'épuration du même colloïde ou d'un autre injecté après un intervalle de temps approprié.

Cet effet de saturation dépend dans une certaine mesure de la quantité de particules fixées par les cellules. Nous allons montrer que l'intensité de la

saturation dépend aussi du rapport entre la dose « bloquante » et la dose exploratrice.

TABLEAU 14.

1. Effet d'une injection de 1 milliard de globules rouges de Pigeon par 100 g de poids corporel sur la cinétique de la phagocytose ultérieure d'une dose de 16 mg de carbone par 100 g de poids corporel.			
	K	P _c / P ₀	α
	0,014	17,5	4,2
	0,020	17,6	4,8
	0,014	18,7	4,5
Moyenne :		17,9	4,5
2. Effet d'une injection de 2 milliards de globules rouges de Pigeon par 100 g de poids corporel sur la cinétique de la phagocytose ultérieure d'une dose de 16 mg de carbone par 100 g de poids corporel.			
	K	P _c / P ₀	α
	0,015	16,6	4
	0,009	19,1	4
	0,004	18,7	3
Moyenne :		18,1	3,6
Les index K et α sont respectivement 0,015 et 4,4 pour la dose de 16 mg de carbone /100 g chez les animaux témoins. (La valeur de K a été rapportée à un P _c / P ₀ proche de celui des souris en expérience).			

Nous avons injecté à un lot de rats une dose de 8 mg de carbone pour 100 g comme dose saturante. Après une heure, lorsque les particules de carbone sont complètement éliminées de la circulation, nous avons évalué le pouvoir phagocytaire de la moitié des animaux avec une dose de 16 mg de carbone pour 100 g et l'autre moitié avec une dose de 4 mg pour 100 g. Dans la figure 26 nous reportons les résultats de ces expériences comme moyenne des courbes d'épuration sanguine pour les deux doses exploratrices ainsi que la moyenne des courbes obtenues chez les rats témoins injectés avec ces deux mêmes doses. Nous voyons que la saturation provoquée par une dose de 8 mg de carbone pour 100 g cause un ralentissement notable de l'épuration ultérieure d'une dose de 4 mg de carbone pour 100 g.

Par contre, lorsque l'effet de saturation est exploré par une dose de 16 mg de carbone pour 100 g on n'observe pas de ralentissement dans l'épuration de cette dose par rapport aux rats témoins.

Ces résultats montrent que pour mesurer le degré de saturation du pouvoir phagocytaire du S.R.E., la dose de colloïde utilisée comme dose exploratrice a une grande importance. D'une façon générale, la dose exploratrice doit être

aussi petite que possible. Un état modéré de saturation n'est pas susceptible d'être mis en évidence par une dose exploratrice forte alors qu'il est évident si l'on a recours à une dose faible. Cela semble être aussi en accord avec les données rapportées antérieurement concernant les facteurs qui interviennent dans la cinétique de la phagocytose, et notamment la relation qui existe entre la concentration sanguine des particules et le degré de saturation correspondant des cellules. Une concentration sanguine élevée en particules produit une stimulation proportionnelle de la phagocytose si bien qu'un faible degré de saturation peut être complètement masqué.

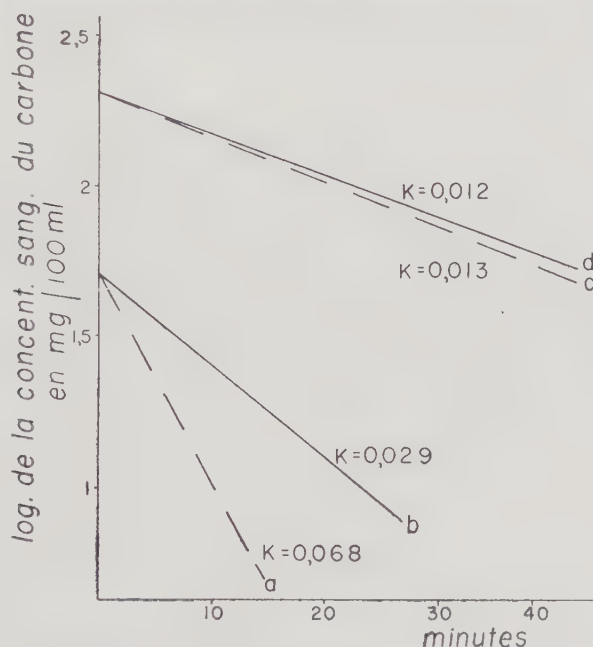


FIG. 26. — Relation entre le degré de saturation du système réticulo-endothélial et la cinétique de l'épuration d'une dose exploratrice de ce système chez le Rat.

1. Dose exploratrice de 4 mg de carbone pour 100 g.

a = rats témoins ;

b = rats auxquels on a injecté 1 heure auparavant 8 mg de carbone pour 100 g.

2. Dose exploratrice de 16 mg de carbone pour 100 g.

c = rats témoins ;

d = rats auxquels on a injecté une heure auparavant 8 mg de carbone pour 100 g.

Nous avons dit antérieurement que la quantité de particules fixées dans la première minute qui suit l'injection par les cellules réticulo-endothéliales est une constante indépendante de la concentration initiale. A l'aide des résultats présentés dans la figure 26 nous allons montrer que ce fait n'est vrai que lorsqu'il n'existe pas de phénomène de saturation décelable avec la dose de carbone injectée comme dose exploratrice. La quantité de particules de carbone fixée dans la première minute chez le Rat est de 0,06 mg de carbone/ml de sang, quelle que soit la dose de carbone injectée. Nous pouvons constater que lorsque l'effet de saturation d'une dose antérieure de carbone n'est pas décelable (dose exploratrice de 16 mg de carbone pour 100 g), cette quantité ne change pas. Par contre, lorsque la vitesse de la phagocytose est

ralentie par un effet saturant précédent (dose exploratrice : 4 mg de carbone pour 100 g), cette quantité est diminuée et égale à 0,03 mg/ml de sang.

Nous avons indiqué que les deux facteurs intervenant dans le mécanisme de la phagocytose des particules sont : la concentration sanguine de ces dernières et l'état de saturation correspondant des cellules du S.R.E. Ces deux facteurs paraissent être interdépendants, de telle façon que l'annulation de l'un des deux élimine l'action de l'autre. C'est ce qui se passe chez l'animal neuf dans la première minute après l'injection, à un moment où, la saturation n'existant pas, l'effet de la concentration sanguine est nul. Si l'on produit un état de saturation initiale décelable par une injection de particules, on s'aperçoit que le facteur concentration joue un rôle dès la première minute de l'injection de la deuxième substance.

2^o ÉVOLUTION DU PHÉNOMÈNE DE SATURATION DU SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL EN FONCTION DU TEMPS CHEZ LE RAT.

Quatre heures après l'injection d'une dose suffisante d'une suspension colloïdale, l'activité phagocytaire du S.R.E. est nettement diminuée. Nous avons cherché à établir quelle était la durée de cette saturation. Nous avons donc exploré l'activité phagocytaire du S.R.E. dans les heures et jours qui suivent l'injection d'une dose saturante soit de 16 mg soit de 48 mg de carbone pour 100 g, et de 2,5 mg de saccharate d'oxyde de fer pour 100 g. L'activité phagocytaire a été mesurée par la cinétique de l'épuration sanguine d'une dose de 8 mg de carbone pour 100 g.

Dans la figure 27 sont rapportées les moyennes des index phagocytaires K pour les différents groupes de rats étudiés à des temps différents après la dose saturante de 16 mg de carbone pour 100 g. L'animal recouvre assez rapidement son activité phagocytaire normale, puisque dès 48 heures après l'injection saturante, on ne trouve plus de différence entre les animaux dont le S.R.E. a été saturé par le carbone et les témoins.

On peut se demander si ce retour rapide à une activité normale après une dose saturante de carbone ne dépend pas d'une néoformation cellulaire des cellules phagocytaires pour remplacer celles qui ont fixé le carbone. Le fait que la cortisone ou la moutarde à l'azote, qui sont deux substances dont l'effet inhibiteur sur la prolifération cellulaire est notoire, empêchent le retour à une activité normale du S.R.E. saturé par une dose de 16 mg de carbone, milite en faveur de cette interprétation (BENACERRAF et coll., 1954).

D'autre part, en injectant comme dose saturante une quantité bien plus considérable de carbone, 48 mg pour 100 g, le retour à une activité phagocytaire normale ne s'effectue pas dans un temps sensiblement plus long que lorsque la dose saturante est plus faible (fig. 27).

Par contre, si l'on considère l'index α , on observe des chiffres plus bas que la normale, bien que les valeurs de l'index K soient normales. Ceci s'explique par l'augmentation du poids des organes, foie et rate, que l'on observe après l'injection d'une ou plusieurs de ces doses élevées de colloïdes. On peut supposer ici également que cette augmentation de poids peut correspondre à une augmentation du nombre de cellules actives. C'est là un fait d'ordre

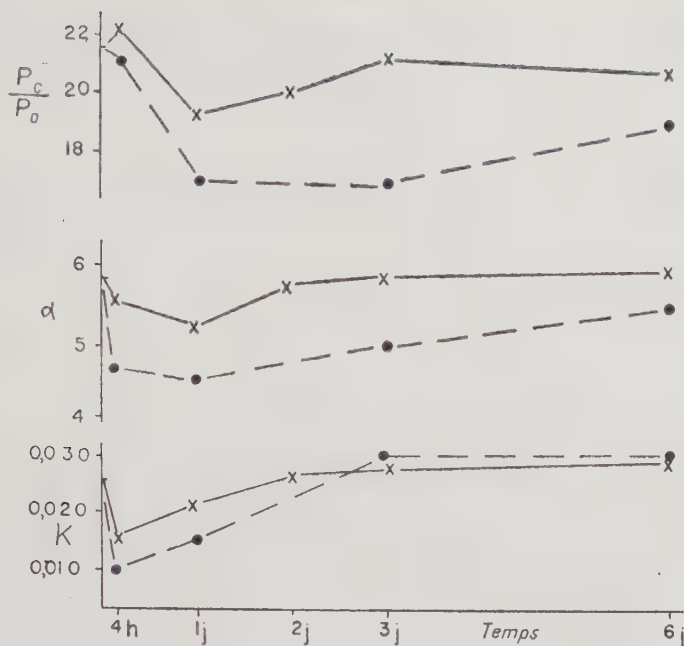


FIG. 27. — Évolution simultanée de l'index phagocytaire K, du poids relatif des organes, foie et rate, P_c/P_o , et de l'index phagocytaire corrigé α d'une dose exploratrice de 8 mg de carbone pour 100 g chez le Rat après une injection saturante de :

16 mg de carbone pour 100 g

× ——— ×

48 mg de carbone pour 100 g

• ——— •

Au temps 0 sont reportées les moyennes des index des rats témoins.

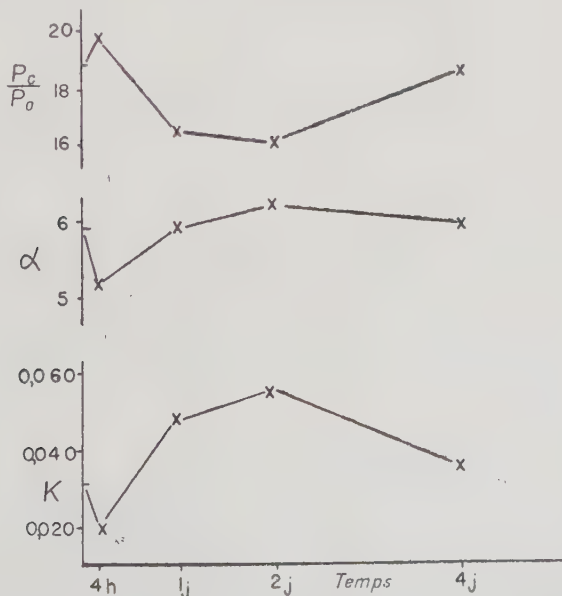


FIG. 28. — Évolution simultanée de l'index phagocytaire K, du poids relatif des organes, foie et rate, P_c/P_o , et de l'index phagocytaire corrigé α , d'une dose exploratrice de 8 mg de carbone pour 100 g chez le Rat après une injection saturante de 2,5 mg de saccharate d'oxyde de fer pour 100 g.

Au temps 0 sont reportées les moyennes des index des rats témoins.

général puisque cette augmentation du poids des organes a pu être provoquée d'une façon encore plus nette par d'autres colloïdes, des bactéries ou par des substances d'origine bactérienne susceptibles d'être fixées par les cellules du S.R.E. (Brozzi et coll., 1954 et 1955).

Dans la figure 28 sont rapportées les moyennes des index K et α et du rapport P_c/P_o pour la dose de 8 mg de carbone pour 100 g dans les heures et jours qui suivent l'injection d'une dose de 2,5 mg de saccharate d'oxyde de fer chez le Rat.

Comme dans le cas du carbone, la saturation que l'on observe après la fixation d'une dose moyenne de saccharate d'oxyde de fer est de courte durée. Déjà 24 heures après l'injection du fer, les valeurs de l'index phagocytaire K pour la dose de 8 mg de carbone pour 100 g atteignent la normale. Dans les jours qui suivent, on remarque une augmentation de l'index K qui atteint son maximum 48 heures après l'injection de saccharate d'oxyde de fer. A ce moment, le rapport P_c/P_o accuse une diminution due à une légère augmentation du poids relatif des organes, foie et rate. De ce fait, l'index phagocytaire corrigé α ne présente pas de variation significative. Après 4 jours, les trois index sont revenus à des valeurs normales.

Cette expérience montre que l'injection d'une dose unique de saccharate d'oxyde de fer après avoir provoqué une inhibition de l'activité phagocytaire du S.R.E. détermine une légère stimulation de cette activité qui s'accompagne d'une augmentation de poids des organes actifs.

3° MISE EN ÉVIDENCE D'UNE STIMULATION DE L'ACTIVITÉ PHAGOCYTAIRE DU SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL APRÈS PLUSIEURS INJECTIONS DE SACCHARATE D'OXYDE DE FER.

BRATIANO et LLOMBART (1929), YOSIMI-HARADA (1931), GÉRARD (1931) et NOEL et coll. (1932) ont constaté, à la suite d'injections répétées de divers colloïdes une stimulation de l'activité du S.R.E. avec une augmentation de poids du foie et de la rate.

Pour mieux mettre en évidence la légère stimulation de l'activité phagocytaire du S.R.E. que nous avons obtenue avec une injection unique de saccharate d'oxyde de fer, nous avons injecté à deux lots de 5 rats des doses quotidiennes de 2,5 mg de saccharate d'oxyde de fer, soit en tout 3 injections à un lot et 6 au deuxième. Vingt-quatre heures après la dernière injection, nous avons exploré l'activité phagocytaire de ces rats avec la dose de 8 mg de carbone pour 100 g.

Dans chaque cas, nous avons calculé les index K et α et le rapport P_c/P_o . Simultanément l'étude a porté sur des rats témoins.

Les résultats de ces expériences sont indiqués dans le tableau 15. Il est clair qu'après trois injections répétées d'une dose moyenne de saccharate d'oxyde de fer, l'activité phagocytaire du S.R.E. s'accroît d'une façon très significative puisque les index K et α sont tous deux augmentés et qu'ils s'écartent de la moyenne de 2 ou 3 fois la valeur de la variation standard. Le fait que l'index α est élevé indique que l'activité phagocytaire par gramme d'organe a augmenté après la fixation de particules de saccharate d'oxyde de fer.

On constate également que le poids relatif du foie et de la rate est légèrement plus élevé que la normale puisque le rapport au poids du corps diminue.

TABEAU 15.

Index K, α et rapport P_c/P_o d'une dose exploratrice de 8 mg de carbone/100 g injectée au rat ayant reçu les <i>trois</i> jours précédents une injection de 2,5 mg de saccharate d'oxyde de fer/100 g.			
	K	P_c/P_o	α
	0,077	16,2	6,9
	0,094	16,2	7,4
	0,104	19,2	9,0
	0,081	17,5	7,6
	0,045	19,4	6,9
Moyenne :	0,080	17,7	7,6
Index K, α et rapport P_c/P_o d'une dose exploratrice de 8 mg de carbone/100 g injectée au rat ayant reçu les <i>six</i> jours précédents une injection de 2,5 mg de saccharate d'oxyde de fer/100 g.			
	K	P_c/P_o	α
	0,061	16,2	6,4
	0,048	19,2	7,0
	0,060	17,4	6,8
	0,062	19,2	7,6
	0,045	20	7,1
Moyenne :	0,055	18,4	7,0
Rats témoins : K = 0,032 $\pm$ 0,008			
P_c/P_o = 18,8 $\pm$ 2,1			
α = 5,9 $\pm$ 0,67			

Ces effets s'observent plus nettement après trois injections qu'après six. Il se pourrait qu'à la longue, le fer injecté même à des doses moyennes devienne toxique pour les cellules, ce qui expliquerait que l'augmentation d'activité du S.R.E. soit moindre après six injections.

On a pu comparer ainsi les effets des colloïdes, saccharate d'oxyde de fer et carbone sur les cellules du S.R.E. et tirer de ces comparaisons quelques indications utiles.

Gardons-nous bien cependant de généraliser au delà des résultats obtenus, car il se pourrait que l'effet de saturation des cellules du S.R.E. causé par l'absorption de certains colloïdes n'empêche pas ces cellules de garder intact envers d'autres produits leur potentiel d'activité phagocytaire. Tout ce que l'on peut dire d'après nos expériences, c'est que les saturations des cellules du S.R.E. par le carbone, le saccharate d'oxyde de fer et même les globules rouges de Pigeon sont des phénomènes réciproques. On peut cependant concevoir qu'il puisse exister d'autres produits pour lesquels cette saturation n'ait pas d'effet ou ait un effet négligeable,

L'accroissement de l'activité phagocytaire que l'on observe d'une façon indiscutable après plusieurs doses de saccharate d'oxyde de fer illustre l'effet stimulant que peuvent avoir certains colloïdes sur le S.R.E. Cet effet qui a été retrouvé avec d'autres produits s'accompagne presque toujours d'une augmentation du poids des organes, foie et rate (BENACERRAF et coll., 1955). (On peut lier cet accroissement de poids à une augmentation du nombre de cellules qui ne sont pas seulement des phagocytes du S.R.E., sous l'effet stimulant de ces corps d'aspect physico-chimique particulier). Ces phénomènes qui présentent des problèmes théoriques considérables s'éloignent cependant du cadre de ce travail mais il nous appartenait de les souligner au cours de cette étude.

CHAPITRE II

EFFET DE L'ÂGE DE L'ANIMAL SUR L'ACTIVITÉ PHAGOCYTAIRE DE SON S.R.E.

Les valeurs d'activité phagocytaire rapportées plus haut ont été obtenues chez des rats adultes jeunes ($125 \text{ g} \pm 20 \text{ g}$). Cependant, au cours de nos recherches, nous avons observé que l'activité du S.R.E. subissait certaines fluctuations quand l'âge de l'animal variait. Nous avons cru intéressant de faire une étude plus complète de la fonction phagocytaire du S.R.E. en rapport avec l'âge de l'animal.

Les premières expériences tendant à élucider cette question ont été effectuées chez le Lapin. L'activité phagocytaire a été étudiée chez des animaux pesant environ 1 kg en comparaison avec celle de lapins adultes de 2 kg à 2,5 kg.

Nous avons injecté à ces deux groupes de lapins la dose de 4 mg de carbone pour 100 g et nous avons établi pour chaque animal les index K et α ainsi que la valeur de P_c/P_o . Ces valeurs se trouvent rapportées dans le tableau 16.

TABLEAU 16. — *Influence de l'âge sur l'activité phagocytaire du système réticulo-endothélial chez le Lapin.*

Dose exploratrice : 4 mg de carbone pour 100 g.

1. Lapins adultes				
	Poids en kg	K	P_c/P_o	α
	2,060	0,026	27,5	8,2
	2,330	0,018	21	5,5
	2,650	0,011	21	4,7
	2,500	0,017	21	5,4
	2,050	0,005	32,5	5,5
	1,950	0,015	31,5	7,8
Moyenne :	2,260	0,015	25,8	6,2
2. Petits lapins				
	Poids en kg	K	P_c/P_o	α
	1,120	0,068	28,2	12
	0,960	0,067	33	13,4
	0,825	0,059	24,2	9,5
	1,000	0,031	26,2	8,5
	0,842	0,050	26	9,6
Moyenne :	0,940	0,055	28	10,6

Les résultats montrent que l'activité phagocytaire du S.R.E. dépend d'une façon considérable de l'âge de l'animal, puisque chez les petits lapins l'index K moyen est de 0,055 tandis que chez les lapins adultes il est moins du tiers de cette valeur. Comme d'autre part, il y a peu de différence entre le poids relatif des organes, foie et rate, il s'ensuit que l'activité par gramme d'organe est beaucoup plus élevée chez les petits lapins où $\alpha = 10,6$ au lieu de 6,2 chez les lapins adultes.

Pour expliquer ces différences, il faut admettre qu'il y a chez le petit lapin soit plus de cellules phagocytaires par unité de poids d'organes, soit que celles-ci sont douées d'une activité plus grande.

L'influence de l'âge sur l'activité phagocytaire du S.R.E. peut être observée également chez le Rat. Chez cette espèce animale, nous avons pu étudier l'activité phagocytaire du S.R.-E. chez l'animal de trois, dix, quinze jours et cinq semaines. Nous avons injecté la dose de 16 mg de carbone pour 100 g et nous avons établi les index phagocytaires K et α et le rapport P_c/P_o pour chaque animal.

Les valeurs moyennes que l'on trouve dans le tableau 17 montrent que chez les très jeunes animaux, la fonction phagocytaire du S.R.E. est semblable à celle observée chez l'animal adulte. Mais l'activité phagocytaire par unité de poids d'organe, mesurée par l'index α est très élevée, puisqu'elle atteint la valeur de 7 pour cette dose de carbone, alors que normalement elle est de 4,7 chez l'animal adulte. Cette valeur élevée de l'index phagocytaire α est due au poids relativement faible du foie et de la rate de ces animaux. Le poids de ces organes est inférieur à 1/25 du poids du corps alors que chez le Rat de 130 g il est normalement de l'ordre de 1/20. Si l'on introduisait une correction pour cette différence, il en résulterait que l'activité phagocytaire par gramme d'organe chez les petits rats nouveau-nés est plus du double de celle observée chez l'animal adulte.

TABLEAU 17. — Influence de l'âge sur l'activité phagocytaire du système réticulo-endothélial chez le Rat.

Index phagocytaires d'une dose de 16 mg de carbone pour 100 g.

Age du rat	Poids en grammes	Nombre de rats	K	P_c/P_o	α
3 jours	9	6	0,015	29,1	7,2
10 jours	18	6	0,016	30	7,6
15 jours	24,3	6	0,017	26,5	6,8
5 semaines	70	8	0,020	20	5,5
3 mois	130	10	0,013	20	4,7
adultes	250	6	0,006	25,7	4,6

L'étude histologique montre qu'il existe des différences notables entre l'activité des cellules réticulo-endothéliales des animaux adultes (130 g) et celles des très jeunes animaux. Dans le foie de ces derniers, presque toutes les cellules endothéliales qui bordent les sinus des lobules contiennent des

traces de carbone. Certaines d'entre elles que l'on peut déjà appeler cellules de KUPFFER en contiennent des quantités importantes. On peut considérer qu'à ce stade du développement de l'animal, les cellules endothéliales des capillaires du foie sont douées d'une certaine activité phagocytaire pour le carbone. Ces cellules vont perdre ultérieurement ce pouvoir phagocytaire. Il semble donc que chez le petit rat, il existe proportionnellement plus de cellules phagocytaires que chez le Rat adulte.

Pour compléter l'étude de l'influence de l'âge sur l'activité fonctionnelle du S.R.E., nous avons établi les index K et α et le rapport P_c/P_n chez des rats pesant 250 ± 10 g pour la même dose de 16 mg de carbone pour 100 g. Ces expériences ont montré que l'index phagocytaire K est diminué de moitié par rapport à celui du rat de 130 g. Par contre, ces animaux possèdent des organes, foie et rate, proportionnellement plus petits ; il s'ensuit que l'index phagocytaire par unité de poids α est semblable à celui des rats de 130 g.

Il résulte de ces expériences que pour une étude quantitative de l'activité phagocytaire du S.R.E., l'âge des animaux revêt une certaine importance. Pour obtenir des résultats comparables, il faut utiliser des animaux approximativement du même âge.

CHAPITRE III

INFLUENCE DU JEUNE SUR L'ACTIVITÉ PHAGOCYTAIRE DU S.R.E.

Les cellules du S.R.E. explorées dans le présent travail sont irriguées principalement par le sang venant de la veine porte qui a ses origines dans les capillaires du tractus digestif.

Pour cette raison nous avons étudié l'influence du jeûne prolongé ainsi que de la période digestive sur l'activité phagocytaire de ces cellules. A cette fin, nous avons mis à jeûner des rats de 130 ± 15 g pendant 36 heures, 48 heures et 4 jours (ces animaux ont toujours eu de l'eau à leur disposition).

Nous avons alors exploré l'activité phagocytaire du S.R.E. en injectant une dose de 8 mg de carbone pour 100 g. Les animaux ont été pesés avant et après la période de jeûne et nous avons calculé leur perte de poids. Cette dernière est de 13 p. 100 au bout de 48 heures et de 33 p. 100 au bout de 4 jours.

Dans la figure 29 nous avons rapporté les variations des index K et α et du rapport P_c/P_o en fonction de la durée du jeûne. Au temps 0, nous avons indiqué les index moyens des rats témoins.

Les résultats obtenus montrent que le jeûne même prolongé ne provoque pas de variation significative de l'index phagocytaire K qui exprime l'activité phagocytaire globale du S.R.E. Par contre, l'activité phagocytaire par unité de poids du tissu hépato-splénique, exprimée par l'index α , montre une augmentation légère au bout de 36 heures de jeûne, mais qui devient importante après 4 jours. Cette augmentation de l'index α est conditionnée par une élévation parallèle du rapport P_c/P_o exprimant une diminution importante du poids relatif des organes.

Le jeûne provoque un amaigrissement de l'animal de l'ordre de 33 p. 100 et une perte de poids des organes, foie et rate, de 50 p. 100, en accord avec les travaux de JACKSON (1915). Il en résulte une augmentation du rapport P_c/P_o . Cette perte de poids importante des organes, foie et rate, n'affecte pas la fonction des cellules réticulo-endothéliales, car l'index phagocytaire K reste normal mais porte probablement sur des constituants de la cellule hépatique.

Il est intéressant de constater à quel point l'activité phagocytaire des cellules du S.R.E. est peu modifiée par l'inanition qui entraîne des troubles importants pour l'ensemble de l'économie.

D'autre part, pour étudier l'action de la période digestive sur la fonction phagocytaire du S.R.E., nous avons donné à des rats à jeun depuis 48 heures soit une alimentation complète sous forme de *pellets*, soit une alimentation

essentiellement lipidique ou protéinique. Deux heures après, nous avons exploré la fonction phagocytaire de ces rats en leur injectant la dose de 8 mg de carbone pour 100 g.

Dans le tableau 18, nous avons rapporté les résultats de ces expériences. On peut constater que la période digestive, quelque soit le type d'alimentation, n'apporte pas de variation significative dans l'activité phagocytaire du S.R.E. chez le Rat.

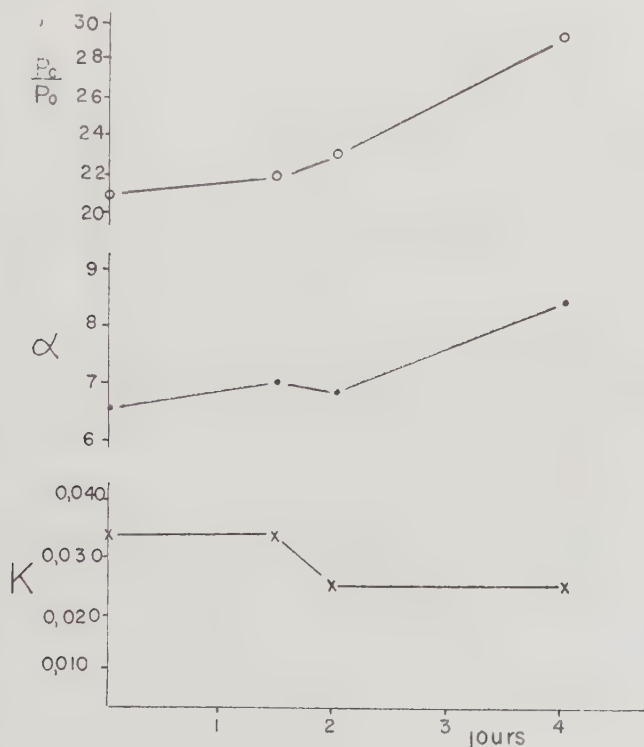


FIG. 29. — Évolution simultanée de l'index phagocytaire K, du poids relatif des organes, foie et rate, P_c/P_0 et de l'index phagocytaire corrigé α d'une dose exploratrice de 8 mg de carbone pour 100 g chez le Rat au cours du jeûne. Au temps 0 sont rapportées les moyennes des index des rats témoins.

TABLEAU 18. — Effet de l'alimentation après une période de jeûne de 48 heures sur l'activité phagocytaire du système réticulo-endothélial chez le Rat.

La dose exploratrice de l'activité phagocytaire est de 8 mg de carbone pour 100 g.

	K	P_c/P_0	α
Rats à jeun depuis 48 heures	0,026	23,1	6,9
Alimentation pellets	0,029	20,4	6,3
Alimentation lard	0,029	23	7,1
Alimentation viande	0,039	19,3	6,5

CHAPITRE IV

GLANDES ENDOCRINES ET ACTIVITÉ PHAGOCYTAIRE DU S.R.E.

On considère depuis longtemps les cellules qui composent le S.R.E. comme des cellules peu différenciées à caractère embryonnaire. On a l'impression en étudiant l'activité des cellules qui forment ce système que leur fonction se règle d'après la nature et la quantité de colloïdes qui leur sont présentés. Il est essentiel cependant d'établir dans quelle mesure ces cellules sont sous l'influence des sécrétions hormonales.

Nous avons effectué ces expériences chez le Rat mâle. Dans des groupes différents d'animaux nous avons pratiqué l'ablation des glandes suivantes : hypophyse, surrénales, thyroïde et testicules. Quelques jours après chacune de ces opérations, nous avons exploré l'activité phagocytaire des cellules du S.R.E. en injectant soit 8 mg soit 16 mg de carbone pour 100 g. En aucun cas, nous n'avons observé d'effet significatif à la suite de ces interventions opératoires.

En outre, l'injection répétée au Rat normal de cortisone, de désoxycorticostérone, de testostérone et d'œstradiol, ne provoque pas de variation dans l'activité phagocytaire des cellules du S.R.E.

Par contre, chez la Souris, les œstrogènes produisent une augmentation importante de l'activité phagocytaire du S.R.E., qui est accompagnée d'une augmentation du poids du foie. Cependant, cette action ne semble pas liée à l'action œstrogénique de ces substances car il n'y a pas de parallélisme entre le pouvoir œstrogénique et l'action sur le S.R.E. des différents œstrogènes (tableau 19). Ainsi, l'acide allénolique (qui possède une action œstrogénique importante) ne produit pas de stimulation sensible de l'activité phagocytaire du S.R.E.

L'étude de l'action des œstrogènes sur le S.R.E., qui a été effectuée chez le Rat, la Souris et le Cobaye, a montré que ces substances sont actives seulement chez la Souris.

La testostérone et la progestérone n'ont pas d'action sur le S.R.E. chez la Souris.

TABLEAU 19. — *Effet de 5 injections journalières de 1 mg chacune soit de benzoate d'œstradiol: soit de diéthylstilbœstrol ou d'acide allénolique sur la fonction phagocytaire du système réticulo-endothélial chez la Souris. — La dose exploratrice de l'activité phagocytaire est de 16 mg de carbone pour 100 g.*

Substance injectée	Jours après la dernière injection	K	P _c /P _o	α	Nombre de souris
Benzoate d'œstradiol	1	0,084	11,9	5,2	5
	3	0,080	12,9	5,4	5
	6	0,035	14,7	4,8	5
Diéthylstilbœstrol	1	0,100	11,1	5,2	6
	3	0,073	12,6	5,2	5
	6	0,048	13,7	4,9	5
Acide diméthyl-éthyl-allénolique	1	0,043	11,3	4,1	6
	3	0,055	12,3	4,65	6
	6	0,033	13,2	4,25	6
Témoins		0,028	15	4,5	20
		± 0,014	± 2	± 0,5	

Les expériences sur les glandes endocrines dont nous rapportons ci-dessus brièvement les résultats sont toutefois trop sommaires pour en tirer des conclusions définitives.

CONCLUSIONS

Par une expérimentation portant sur des animaux d'espèces différentes, nous avons tenté d'établir les principes qui régissent l'activité phagocytaire des cellules réticulo-endothéliales au contact du courant sanguin. La physiologie nous enseigne que ces cellules, particulièrement abondantes dans le foie et la rate, ont pour fonction, entre autres, de débarrasser le sang de certaines particules endogènes ou exogènes. Nous avons donc étudié l'activité de ces cellules en suivant le sort de substances particulières après leur injection intraveineuse à l'animal.

I. — Il fallait tout d'abord élaborer des techniques d'étude rigoureuses et choisir des substances susceptibles d'être utilisées pour ces études. Nous avons décrit les caractéristiques physico-chimiques de ces substances. Elles peuvent être ainsi résumées :

1° Les substances utilisées doivent être phagocytées par les cellules du S.R.E. au contact du courant sanguin et elles seules, et susceptibles d'être décelées dans ces cellules par des méthodes histologiques ou histochimiques.

2° Elles ne doivent pas présenter de toxicité aux doses employées pour l'exploration fonctionnelle des cellules du S.R.E.

3° Elles doivent être homogènes, c'est-à-dire que leurs particules doivent être sensiblement de même taille.

4° Leur suspension doit être stable *in vitro* et *in vivo* dans les conditions expérimentales, c'est-à-dire qu'elles ne doivent pas présenter de changement de nature physique ou chimique lors de leur injection ou de leur séjour dans le sang.

5° Elles doivent pouvoir être dosées par des méthodes fidèles et sensibles dans le sang et les organes.

Les substances que nous avons choisies et qui répondent aux caractéristiques que nous venons d'énumérer sont : une suspension de carbone, une suspension de saccharate d'oxyde de fer et une suspension de globules rouges de Pigeon.

II. — Par l'emploi de ces substances nous avons pu observer que l'activité phagocytaire de cette partie du S.R.E. obéit à un certain nombre de principes étonnamment fixes qui peuvent être ainsi résumés :

1° L'élimination sanguine des particules se fait suivant une fonction exponentielle de la concentration sanguine de ces particules par rapport au temps.

2° La vitesse de l'épuration sanguine des particules injectées, représentées par la constante de l'équation exponentielle est inversement proportionnelle à la dose injectée.

Ces deux relations sont d'ordre générale puisqu'elles sont valables pour des colloïdes de taille et de nature différentes et pour les diverses espèces animales étudiées. Elles caractérisent l'activité phagocytaire des cellules du S.R.E. et expriment également le fait que l'activité phagocytaire des cellules du S.R.E. diminue quand la quantité de particules fixées augmente.

3° La vitesse d'épuration des particules pour une même espèce animale et pour une même dose de colloïde est en relation avec la taille des organes, foie et rate, qui phagocytent 90 p. 100 des particules injectées.

Nous avons pu constater qu'il existait une relation cubique entre la vitesse d'épuration sanguine du colloïde et le poids du foie et de la rate rapporté au poids du corps de l'animal.

Cette relation nous a permis de définir un nouvel index qui mesure l'activité phagocytaire du tissu hépato-splénique et qui permet d'éliminer les variations dues aux différences de poids relatif des organes que l'on peut observer chez des animaux d'origine différente.

4° Nous avons observé que la cellule réticulo-endothéliale phagocyte certains colloïdes de préférence à d'autres lorsque deux produits se trouvent ensemble dans la circulation. L'activité phagocytaire des cellules paraît dépendre de la nature physico-chimique des substances à phagocyter bien qu'à l'heure actuelle on ne puisse déterminer les facteurs qui règlent ce phénomène.

5° Lorsqu'on sature le système réticulo-endothélial par l'injection de différentes doses de colloïde, la diminution de l'activité phagocytaire est liée à la dose injectée. Le retour à une activité normale s'effectue en 24 à 48 heures pour une dose moyenne de colloïde. Cette récupération du pouvoir phagocytaire s'accompagne d'une hypertrophie du foie et de la rate.

6° L'activité phagocytaire du S.R.E. varie avec l'âge des animaux. Le tissu hépato-splénique présente l'activité phagocytaire la plus élevée quelques jours après la naissance. Cette activité décroît progressivement chez l'animal en pleine croissance et chez l'adulte. Par contre, une étude de la variation du poids relatif du foie et de la rate a montré que ces organes sont plus petits à la naissance. Leur poids relatif augmente avec l'âge jusqu'à la maturité, puis décroît à nouveau.

7° L'inanition ne modifie pas l'activité phagocytaire du S.R.E., mais le foie et la rate subissent une importante diminution de poids lorsque l'animal métabolise ses réserves.

8° En dernier lieu, nous devons souligner que l'activité phagocytaire du S.R.E. est indépendante des influences hormonales de l'hypophyse, de la thyroïde, des testicules et de la surrénale. Les facteurs qui règlent l'activité de ces cellules demeurent pour l'instant inconnus.

BIBLIOGRAPHIE

- ADLER H. et REIMANN F. (1925). — Beitrag zur Funktions prufung des reticulo-endothelial Apparates. *Ztschr. f. d. ges. exper. Med. Berlin*, **47**, 617-635.
- ANDERSON N. (1950). — Experimental and clinical investigations into the effect of parenterally administered iron. *Acta medica scand.*, **138**, supp. 241, 70 pages.
- ASCHOFF L. (1924). — Reticulo-endothelial system, in *Lectures on Pathology*, New-York, Hoeber édit., 1-23.
- ASCHOFF L. et KIVONO K. (1913). — Zur Frage der grossen Mononukleären. *Folia haemat.*, **15**, 383-390.
- BARKA T., POSALAKY Z. et KERTESZ L. (1952). — Distribution of traced lead salt colloid in the reticulo-endothelial organs. *Acta morph. Acad. Sci. Hung.*, **2**, 267-274.
- BARROW J., TULLIS J. L. et CHAMBERS F. W. (1951). — Effect of x-radiation and antihistamine drugs on reticulo-endothelial system measured with colloidal radiogold. *Am. J. Physiol.*, **164**, 882-891.
- BENACERRAF B., HALPERN B. N., BIOZZI G. et BENOS S. (1954). — Quantitative study of the granulopoetic activity of reticulo-endothelial system : III. The effect of cortisone and nitrogen mustard on the regenerative capacity of the R.E.S. after saturation with carbon. *Brit. J. Exp. Path.*, **35**, 97-106.
- BENACERRAF B., STIFFEL C., BIOZZI G. et HALPERN B. N. (1954). — Mesure de l'activité granulopexique du système réticulo-endothélial à l'aide du Saccharate d'oxyde de Fer, chez le Rat. *C. R. Soc. Biol.*, **148**, 486-490.
- BENACERRAF B., BIOZZI G., CUENDET A. et HALPERN B. N. (1955). — Influence of portal blood flow and of partial hepatectomy on the granulopoetic activity of the reticulo-endothelial system. *J. of Physiol.*, **128**, 1-8.
- BENACERRAF B., HALPERN B. N., STIFFEL C., CRUCHAUD S. et BIOZZI G. (1955). — Phagocytose d'une fraction du sérum chauffé et iodé par le système réticulo-endothélial et comportement consécutif de ses cellules à l'égard d'autres colloïdes. *Ann. Inst. Pasteur*, **89**, 601-20.
- BIOZZI G., BENACERRAF B. et HALPERN B. N. (1953). — Quantitative study of the granulopoetic activity of the reticulo-endothelial system : II. A Study of the kinetics of the granulopoetic activity of the R.E.S. in relation to the dose of carbon injected. Relations between the weight of the organs and their activity. *Brit. J. Exp. Path.*, **34**, 441-457.
- BIOZZI G., BENACERRAF B., STIFFEL C. et HALPERN B. N. (1954). — Etude quantitative de l'activité granulopexique du Système réticulo-endothélial chez la Souris. *C. R. Soc. Biol.*, **148**, 481-435.
- BIOZZI G., BENACERRAF B. et HALPERN B. N. (1955). — The effect of *Salmonella Typhimurium* and its endotoxin on the phagocytic activity of the reticulo-endothelial system in mice. *Brit. J. exp. Path.*, **36**, 226-35.
- BOUFFARD G. (1906). — Injection des couleurs de benzidine aux animaux normaux, étude expérimentale et histologique. *Ann. Inst. Pasteur*, **20**, 539-546.
- BRATIANO S. et LLOMBART A. (1929). — Blocage physiologique du Système réticulo-endothélial. *C. R. Soc. Biol.*, **101**, 332-334.
- BRICKNER R. M. (1927). Role of capillaries and their endothelium in distribution of colloidal carbon by blood stream. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **40**, 90-109.

- CAPPEL D. F. (1929). — Intravital and supravital staining ; principles and genera results. *J. Path. Bact.*, **32**, 595-628.
- CAPPEL D. F. (1929). — Intravital and supravital stainings ; blood and organs. *J. Path. Bact.*, **32**, 629-374.
- CAPPEL D. F. (1929). — Intravital and supravital staining ; nature of normal living of pulmonary alveoli and origin of alveolar phagocytes in light of vital and supravital staining. *J. Path. Bact.*, **32**, 675-707.
- DAVIES F. B., WADSWORTH R. C. et SMITH H. P. (1930). — Studies on vital staining : double staining with Brilliant vital red and Niagara sky blue, correlation of histological with physiological data. *J. Exp. Med.*, **51**, 549-70.
- DIERYCK J. (1929). Recherches expérimentales sur les épreuves fonctionnelles du système réticulo-endothélial. L'épreuve au rouge Congo de Adler et Reimann. *Rev. Belge des Sc. méd.*, **1**, 685-752.
- DOBSON E. L., GOFMAN J. W., JONES H. B., KELLY L. S. et WALKER L. A. (1949). Studies with colloids containing radioisotopes of yttrium, zirconium, columbium and lanthanum ; the controlled selective localization of radioisotopes of yttrium, zirconium and columbium in the bone marrow, liver and spleen. *J. Lab. clin. Med.*, **34**, 305-312.
- DOBSON E. L. et JONES H. B. (1952). — The behaviour of intravenously injected particulate material ; its rate of disappearance from blood stream as measure of liver blood flow. *Acta med. scand.*, **144**, supp. 273, 1-71.
- DOBSON E. L., WARNER G. F., FINNEY C. R. et JOHNSTON M. E. (1953). — Measurement of liver circulation by means of colloid disappearance rate ; liver blood flow in normal young men. *Circulation*, **7**, 690-695.
- DOMINICI D. (1902). — Polynucléaires et macrophages. *Arch. med. exp.*, **14**, 1-28.
- DRINKER C. K. et SHAW L. A. (1921). Quantitative distribution of particulate material (manganese dioxide) administered intravenously to the cat. *J. Exp. Med.*, **33**, 77-97.
- DUDGEON L. S. et GOADBY H. K. (1931). — Examinations of tissues and some observations on blood platelets of rabbits at intervals of 5 minutes, and later, after-intravenous inoculations of *staphylococcus aureus* and indian ink. *J. Hyg.*, **31**, 247-256.
- ELVIDGE A. R. (1926). — Foreign particles, the reticulo-endothelial system and anaemia. *J. Path. Bact.*, **29**, 325-336.
- FOOT N. C. (1920). — Studies on endothelial reactions II. The endothelial cell in experimental tuberculosis. *J. Exp. Med.*, **32**, 513-31.
- FOOT N. C. (1923). Studies on endothelial reactions ; changes in distributions of colloidal carbon noted in lungs of rabbits following splenectomy. *J. Exp. Med.*, **37**, 139-151.
- FRIMMER M. (1953). Eine Method zur Bestimmung der reticulo-endothelialen clearance für Makromoleküle mit Hilfe von ³²P markieten Kalium-Natrium-Polymetaphosphat. *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.*, **217**, 91-97.
- FRIMMER M. (1953). Weitere Untersuchungen zur Bestimmung der reticulo-endothelialen clearance für Makromoleküle von ³²P-markieten Kalium-Natrium-Polyposphat. *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.*, **218**, 313-319.
- GABRIELI E. R. (1951). — The velocity at which radioactive colloids disappear from the blood. Studies on the fonction of the reticulo-endothelial system. *Acta physiol. scand.*, **23**, 283-290.
- GABRIELI E. R. (1952). Distribution of radioactive chromium phosphate in tissues of rodents following intravenous injection. *Acta path. microbiol. scand.*, **31**, 195-204.
- GABRIELI E. R. et HOLMGREN H. (1952). Studies on blockade of reticulo-endothelial system. *Acta path. microbiol. scand.*, **31**, 205-211.
- GABRIELI E. R. et CUTLER J. L. (1954). Beta irradiation on reticulo-endothelial system following intravenous injection of radioactive Chromium phosphate. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **87**, 661-665.
- GÉRARD M. J. (1931). — Recherches expérimentales sur l'épreuve de la bilirubinémie provoquée ; influence du « blocage » du Système réticulo-endothélial. *Rev. Belge des Sc. méd.*, **3**, 217-226.
- GERSH I. (1938). — Histochemical studies on the fate of colloidal calcium phosphate in the Rat. *Anat. Record*, **70**, 331-349.

- GERSH I. (1938). — The fate of colloidal calcium phosphate in the dog. *Am. J. Physiol.* **121**, 589-594.
- GOFMAN G. W. (1949). — Studies with colloids containing radioisotopes of Yttrium, Zirconium, Columbium and Lanthanum ; Chemical principles and methods involved in preparation of colloids of Yttrium, Zirconium, Columbium and Lanthanum. *J. Lab. and Clin. Med.*, **34**, 297-304.
- GOLDMANN E. (1910). — Die innere und äussere Sekretion des gesunden und Kranken Organismus im Lichte der vitalen Färbung. *Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges.*, **14**, 138-144.
- GOLDMANN E. (1913). — Der Verdauungsvorgan im Lichte der vitalen Färbung. *Verhandl. d. 30^e Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden*, **30**, 145-153.
- HALPERN B. N. et PACAUD A. (1951). — Technique de prélèvement d'échantillons de sang chez les petits animaux de laboratoire par ponction du plexus ophtalmique. *C.R. Soc. Biol.*, **145**, 1465-66.
- HALPERN B. N., BIOZZI G. et MENE G. (1950). — Cinétique de l'activité granulopexique du Système réticulo-endothélial en fonction de la dose d'encre de Chine injectée. *C. R. Soc. Biol.*, **144**, 234-237.
- HALPERN B. N., BIOZZI G. et BENACERRAF B. (1950). — Technique d'étude quantitative de l'activité granulopexique du Système réticulo-endothélial. *C. R. Soc. Biol.*, **144**, 232-234.
- HALPERN B. N., BIOZZI G., MENE G. et BENACERRAF B. (1951). — Étude quantitative de l'activité granulopexique du Système réticulo-endothélial par injection intraveineuse d'encre de Chine chez diverses espèces animales. I. Méthode d'étude quantitative de l'activité granulopexique du Système réticulo-endothélial par l'injection intraveineuse de particules de carbone de dimensions connues. *Ann. Inst. Pasteur*, **80**, 582-604.
- HALPERN B. N., STIFFEL C., BIOZZI G. et BENACERRAF B. (1954). — Détermination des constantes de l'activité granulopexique du Système réticulo-endothélial chez le Lapin. *C. R. Soc. Biol.*, **148**, 240-243.
- HALPERN, B. N., BIOZZI G., BENACERRAF B. et STIFFEL C. (1957). — Phagocytosis of foreign red blood cells by the reticulo-endothelial system. *Am. J. Physiol.*, **151**, 8-11.
- HARADA F. (1929). — On the function of the reticular endothelial System. *Bull. Naval. Med. Associat. Tokio*, **18**, 2-4.
- HARRINGTON H. L. et HUGGINS (1939). Rate of removal of thorium dioxide from blood stream. *Arch Internal Med.*, **63**, 445-452.
- HEILMEYER et PLOTNER (1947). — *Techniques de Laboratoire*, Masson et Cie édit., Paris, pp. 272-275.
- JACKSON C. M. (1915). — Effects of acute and chronic inanition upon the relative weights of the various organs and systems of adults albino Rats. *Amer. J. Anat.*, **18**, 75-111.
- JANCSO N. VON (1931). — Pharmakologische Beeinflussung des Reticuloendothels zugleich ein Beitrag zu den Beziehungen zwischen Blutgerinnung und Speicherung. *Klin. Wschr.*, **10**, 537-540.
- JONES H. B., WROBEL C. J. et LYONS W. R. (1944). — A method of distributing beta-irradiation to the reticulo-endothelial system and adjacent tissues. *J. Clin. Invest.*, **23**, 783-788.
- KIYONO K. (1914). — *Die vitale Karminspeicherung*. Iéna Fisher édit.
- KNISELY M. H., BLOCH E. H. et WARNER L. K. (1948). — Selective phagocytosis Microscopic observation concerning the regulation of the blood flow through the liver and other organs and the mechanism and rate of phagocytic removal of particles from the blood. *D. Klg. Danske Vidensk. Selskab., Biol., Skrifte*, **4**, 1-84.
- KUPFER C. VON (1899). — Ueber die sogenannten Sternzellen der Säugethierleber. *Arch. f. Mikr. Anat. u. Entwicklungsgesch.*, **54**, 254-288.
- LEITES S. et RIABOW A. (1927). — Zur Frage der « Blockade » des reticulo-endothelialen Systems und dessen funktionelle Prüfung. *Ztschr. f. d. ges. exper. Med.*, **58**, 314-21.
- LEITES S. et RIABOW A. (1927). — Ueber die Rolle des reticulo-endothelialen Systems im Eisenstoffwechsel. *Krankheitsforschung*, **4**, 249-262.

- LUND C. C., SHAW L. A. et DRINKER C. K. (1921). — Quantitative distribution of particulate material (manganese dioxide) administered intravenously to the dog, rabbit guinea-pig, rat, chicken and turtle. *J. Exp. Med.*, **33**, 231-238.
- McLAEN F. C. et HINRICHS M. A. (1938). — The formation and behaviour of colloidal calcium phosphate in the blood. *Am. J. Physiol.*, **121**, 580-588.
- MARCHAND F. (1901). — Ueber Clasmatoeyten, Mastzellen und Phagocyten des Netzes. *Verh. dtseh. path. Ges.*, **4**, 124.
- MAXIMOW A. A. (1902). — Experimentelle Untersuchungen über die entzündliche Neubildung von Bildegewebe. *Beitr. z. path. Anat.*, supp. 5.
- MAXIMOW A. A. (1924). — Relation of blood cells to connective tissue and endothelium. *Physiol. Rev.*, **4**, 533-563.
- METCHNIKOFF E. (1884). — Ueber die Beziehung der Phagocyten zu milzbrandbacillen. *Virchow's Archiv*, **97**, 502-527.
- METCHNIKOFF E. (1895). — Études sur l'immunité. Sixième mémoire : sur la destruction extracellulaire des bactéries dans l'organisme. *Ann. Inst. Pasteur*, **9**, 433-461.
- METCHNIKOFF E. (1901). — *L'immunité dans les maladies infectieuses*, Paris.
- MIESCHER P. (1956). — Experimentelle Studien zum Mechanismus der Erythroklase im Normalen organismus. *Klin. Wschr.*, **34**, 129-133.
- NAGAO K. (1920). — The fate of India ink injected into the blood. *J. Inf. Dis.*, **27**, 527-554.
- NICOLLE M. et MESNIL F. (1906). — Traitement des trypanosomiasés par les « couleurs de benzidine » seconde partie étude expérimentale. *Ann. Inst. Pasteur*, **20**, 513-538.
- NOËL R., DECHAUME J., CROIZAT P. et GUICHARD A. (1932). — Le système réticulo-endothélial normal et pathologique. *J. Méd. Lyon*, **13**, 785-797.
- OH T. (1943). — Experimentelle Studie über die Funktion des Reticulo-endothelial-systems mittels der Hühnererythrozyten methode. *J. of the medical Association of Taiwan*, **42**, 345-368.
- POHLE E. et RITCHIE G. (1934). — Histological studies of the liver, spleen and bone marrow in rabbit following the intravenous injection of Thorium dioxide. *Am. J. Roentgenol.*, **31**, 512-519.
- POLSON C. J. (1928). Fate of colloidal iron administered intravenously. *J. Path. Bact.*, **31**, 445-460.
- POLSON C. J. (1929). — Fate of colloidal iron administered intravenously ; long experiments. *J. Path. Bact.*, **32**, 247-260.
- PONFICK E. (1869). — Studien über die Schicksale Körniger Farbstoffe im Organismus. *Arch. f. path. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Med.*, **48**, 1-55.
- RANVIER L. (1891). — De l'origine des cellules du pus et du rôle de ces éléments dans le tissu enflammé. *C.R. Acad. Sci.*, **112**, 922-926.
- RANVIER L. (1900). — Des clasmastocytes. *Arch. Anat. micros.*, **3**, 122-139.
- RECKLINGHAUSEN F. Von (1863). Ueber Eiter-und Bindegewebskörperchen. *Arch. f. path. Anat. u. Physiol. u. klin. Med.*, **28**, 157-197.
- RENAUT M. J. et DUBREUIL G. (1906). — Les cellules connectives rhagiocrines possèdent un intense pouvoir phagocytaire. *C. R. Soc. Biol.*, **9**, 126-132.
- RIBBERT H. (1904). — Die Abscheidung intravenös injizierten gelösten Karmins im den Geweben. *Z'schr. f. allg. Physiol.*, **4**, 201-214.
- RIGDON R. H. et SCHRANTZ F. S. (1942). — Effect of heparin on phagocytosis by cells of reticulo-endothelial system. *Ann. Surg.*, **116**, 122-26.
- SAXL P. et DONATH F. (1924). — Wasseranshalt und R.E.S. *Klin. Wschr.*, **3**, 1397-1399.
- SHEPPARD G. W., WELLS E. B., HAHN P. F. et GOODELL J.P.B. (1947). — Studies on the distribution of intravenously administered colloidal sols of manganese dioxide and gold in human beings and dogs using radioactive isotopes. *J. Lab. clin. Med.*, **32**, 274-297.
- SHEPPARD G. W., GILBERT J. et HAHN P. F. (1951). — Disappearance of isotopically labeled gold colloids from the circulation of Dog. *Am. J. Physiol.*, **164**, 345-350.
- SMITH H. P. (1930). — Studies on vital staining ; removal of brilliant vital red from blood stream ; distribution of dye between blood stream and body tissues. *J. Exp. Med.*, **51**, 379-394.

- SMITH H. P. (1930). — Studies of vital staining : simultaneous ingestion of two dyestuffs by phagocytes : question of blockade of reticulo-endothelial system. *J. Exp. Med.*, **51**, 395-408.
- STIFFEL C., BENACERRAF B., BIOZZI G. et HALPERN B. N. (1954). — Étude quantitative de l'activité granulopexique du système réticulo-endothélial chez le Cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, **148**, 318-320.
- VICTOR J., BUREN J. R. Van et SMITH H. P. (1930). — Studies on vital staining ; India ink and brilliant vital red ; importance of considering liver excretion in study of « blockade of reticulo-endothelial system ». *J. Exp. Med.*, **51**, 531-548.
- VIRCHOW R. (1852). — Ueber parenchymatöse Entzündung. *Arch. f. path. Anat. u. Physiol. u. klin. Med.*, **4**, 261-262.
- WISLOCKI G. B. (1924). — Fate of carbon particles injected into circulation with especial reference to lungs. *Amer. J. Anat.*, **32**, 423-445.
- WRIGHT H. D. (1927). — Experimental pneumococcal septicaemia and anti-pneumococcal immunity. *J. Path. Bact.*, **30**, 185-252.
- YOSIMI-HARADA (1931). On the reaction of the Reticulo-endothelial system to repeated injections of foreign materials. *Trans. of the Jap. Path. Soc.*, **21**, 319-228.
- ZILVERSMIT D. B., BOYD G. A. et BRUCER M. (1952). — The effect of particle size on blood clearance and tissue distribution of radioactive gold colloids. *J. Lab. Clin. Med.*, **40**, 255-260.
- ZILVERSMIT D. B., BOYD G. A. et BRUCER M. (1952). — The preparation and particle size measurement of monodisperse radioactive gold colloids. *J. Lab. Clin. Med.*, **40**, 261-266.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.....	3
TRAVAUX ANTÉRIEURS.....	5
TRAVAUX PERSONNELS :	
PREMIÈRE PARTIE : MESURE QUANTITATIVE DE L'ACTIVITÉ PHAGOCYTAIRE DES CELLULES DU S.R.E.....	11
<i>Chapitre I. — Techniques expérimentales</i>	11
1° Méthodes générales	11
2° Caractères physico-chimiques des colloïdes utilisés	11
3° Méthodes de préparation des suspensions et méthodes de dosage de ces suspensions dans le sang et les organes	12
a) Carbone	12
b) Saccharate d'oxyde de Fer.....	13
c) Globules rouges de Pigeon	14
<i>Chapitre II. — Etude quantitative de la fonction phagocytaire du S.R.E. chez le Rat.</i>	16
1° Modalités de la cinétique de l'épuration sanguine des divers systèmes particulaires	16
2° Considérations sur les facteurs intervenant dans la cinétique de l'épura- tion.....	20
A) Influence réciproque de la concentration sanguine et de la quan- tité phagocytée par les cellules sur la cinétique de l'épuration sanguine	20
B) Etablissement de l'équation Pente-Dose.....	22
C) Etablissement de l'équation générale qui régit la phagocytose des cellules du S.R.E.....	23
D) Relation entre le poids relatif des organes foie et rate, et l'index phagocytaire K.....	25
E) Cas des globules rouges de Pigeon.....	28
3° Etude de la distribution des colloïdes dans le tissu réticulo-endothélial..	28
<i>Chapitre III. — Etude quantitative de la fonction phagocytaire du S.R.E. chez la Souris</i>	31
1° Modalités de la cinétique de l'épuration sanguine des divers systèmes particulaires	31
2° Etablissement de l'équation générale qui régit la phagocytose des cellules du S.R.E. chez la Souris.....	36
3° Relation entre l'index phagocytaire et le poids relatif des organes foie et rate.....	37
4° Étude de l'accumulation du carbone et des globules rouges de Pigeon dans les cellules réticulo-endothéliales de la Souris.....	39
5° Cas des globules rouges de Pigeon.....	40

<i>Chapitre IV. — Étude quantitative de la fonction phagocytaire du S.R.E. chez le Cobaye et le Lapin</i>	43
1 ^o Modalités de la cinétique de l'épuration sanguine du carbone.....	43
2 ^o Étude de l'accumulation du carbone dans le foie et la rate du Cobaye et du Lapin	46
<i>Chapitre V. — Analyse et confrontation des résultats</i>	47
<i>Chapitre VI. — Étude de la phagocytose simultanée des divers colloïdes utilisés.</i>	51
<i>Chapitre VII. — Comparaison des différentes substances utilisées pour l'étude de l'activité phagocytaire des cellules du S.R.E.</i>	58
DEUXIÈME PARTIE : FACTEURS PHYSIOLOGIQUES QUI INFLUENCENT L'ACTIVITÉ PHAGOCYTAIRE DU S.R.E.	61
<i>Chapitre I. — Problème de saturation du S.R.E. et problème de son « blocage »..</i>	61
1 ^o Mise en évidence d'une saturation de l'activité phagocytaire du S.R.E. après une injection unique de substances particulières.....	61
2 ^o Évolution du phénomène de saturation du S.R.E. en fonction du temps chez le Rat	66
3 ^o Mise en évidence d'une stimulation de l'activité phagocytaire du S.R.E. après plusieurs injections de saccharate d'oxyde de fer.....	68
<i>Chapitre II. — Effet de l'âge de l'animal sur l'activité phagocytaire de son S.R.E.</i>	71
<i>Chapitre III. — Effet du jeûne sur l'activité phagocytaire du S.R.E.</i>	74
<i>Chapitre IV. — Glandes endocrines et activité phagocytaire du S.R.E.</i>	76
CONCLUSIONS	78
BIBLIOGRAPHIE	80

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Système nerveux et fonction leucocytaire

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 11 mai 1957.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

J. PÉRÈS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Jean SARRAILH.

